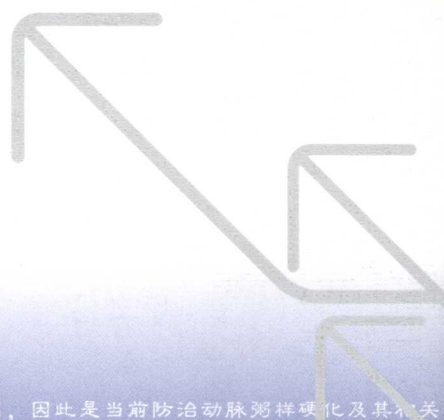


主编 / 赵水平 胡大一



他汀类降脂药物 不良反应评价



他汀类药物具有很强的降低胆固醇和三酰甘油的作用，因此是当前防治动脉粥样硬化及其相关疾病如冠心病和脑梗死等最有效的药物。但他汀也有一些不良反应，甚至可能出现个别罕见的严重不良反应，以至于相当多的医生和患者首先想到的是他汀可能产生的不良反应而不敢用，使许多患者失去了从该药获得巨大临床益处的机会。据此，国内血脂学专家综合大量国内外具有科学性和权威性的临床试验资料及作者自身15年的临床观察，较全面客观并整体地评价了他汀的疗效与风险，介绍了他汀与肌病、癌症以及与肝、肾、神经系统的安全性，他汀与其他药物的相互作用及其罕见的不良反应，并从新药评审角度对该药的安全性进行了分析。全书紧扣临床，科学实用，为安全合理应用他汀类药物提供了十分必要的指导，可供临床各科医生参考。



中南大学出版社



他汀类降脂药物 不良反应评价

主 编：	赵水平	中南大学湘雅二医院
	胡大一	北京大学人民医院
编 者：	赵水平	中南大学湘雅二医院
	胡大一	北京大学人民医院
	吴智鸿	中南大学湘雅二医院
	洪绍彩	广西壮族自治区武警总医院
	叶慧俊	中南大学湘雅二医院
	全其广	北京煤炭总医院
	范文娟	湖南省人民医院
	董 静	中南大学湘雅二医院
	胡 松	中南大学湘雅二医院
	于碧莲	中南大学湘雅二医院



中南大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

他汀类降脂药物不良反应评价/赵水平主编. —长沙:中南大学出版社, 2007.9

ISBN 978-7-81105-605-1

I. 他... II. 赵... III. 降血脂药 - 药物副作用 IV. R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 149187 号

他汀类降脂药物不良反应评价

主编 赵水平 胡大一

☐责任编辑 李 娟

☐责任印制 汤底平

☐出版发行 中南大学出版社

社址:长沙市麓山南路

邮编:410083

发行科电话:0731-8876770

传真:0731-8710482

☐印 装 衡阳博艺印务有限责任公司

☐开 本 880 × 1230 1/32 ☐印张 4.125 ☐字数 105 千字

☐版 次 2007 年 9 月第 1 版 ☐2007 年 9 月第 1 次印刷

☐书 号 ISBN 978-7-81105-605-1

☐定 价 12.00 元

图书出现印装问题,请与经销商调换



前言

他汀类 (statins) 降脂药物是指一类能抑制细胞内胆固醇合成的药物, 即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 具有很强的降低胆固醇和三酰甘油 (甘油三酯) 的作用, 在临床上应用甚广。这是一类当前防治动脉粥样硬化及其相关性疾病如冠心病和脑梗死等的最有效的药物。

第一个他汀类降脂药物——洛伐他汀问世于1987年，随后不断有新的他汀类药物相继上市。现已有7种他汀类药物在临床上应用。从2000年以来，全球处方药物销量前10位中有数个是属于他汀类药物。由此可见，他汀类药物已成为众多临床医生关注的药物。

然而，与其他任何药物一样，他汀类药物也肯定会有一些不良反应，甚至有可能出现罕见的严重不良反应，如致死性的横纹肌溶解症。以致有相当多的临床医生和患者，对他汀类药物的长期治疗所产生的益处并不十分了解，而对这类药物的不良反应却格外关注。一提到他汀，首先想到的是这类药物可能会“伤肝”、“伤肾”、“伤肌”，产生严重的后果，极不情愿应用此类药物，因而使许多冠心病患者及其高危者失去从他汀类降脂药物获得巨大临床

CONTENTS

2

他汀类降脂药物不良反应评价

益处的机会。所以，有关他汀类药物的不良反应既是医生和患者共同关注的问题，也是当前医生和患者均存在较大误区且急需解决的问题。

本书以 2006 年发表在美国心脏病杂志 *Am J Cardiol* 上的 8 篇系列文章为主要参考文献，将目前有关他汀类降脂药物的不良反应进行了全面的总结，并给予客观的评价。旨在使广大的临床医生正确认识他汀类药物的特殊降脂作用和少见的不良反应，以便更安全合理地应用这类药物，使之能对冠心病患者及其高危者发挥最大的效益。

赵水平 胡大一

CONTENTS

目 录



目录

1 他汀类药物的临床获益与风险整体评估	(1)
一、他汀类药物治疗临床获益的循证医学 相关证据	(3)
二、他汀类药物临床应用的思考	(7)
2 他汀类药物与肌病	(12)
一、肌病的定义	(13)
二、肌病的发生机制	(17)
三、临床应用注意事项	(19)
3 他汀类药物的肝脏安全性	(24)
一、他汀类药物的肝脏不良反应	(25)
二、他汀类药物的肝脏禁忌证	(27)
三、他汀类药物治疗的肝脏安全性监测	(28)
4 他汀类药物的肾脏安全性	(33)
一、他汀类药物与急性肾衰竭或肾功能不全	(34)
二、他汀类药物与慢性肾脏疾病	(35)
三、他汀类药物与蛋白尿	(39)
四、他汀类药物与血尿	(41)
五、他汀类药物在肾脏疾病中的应用	(41)
六、他汀类药物应用的注意事项	(44)
5 他汀类药物与神经系统不良反应	(48)
一、神经系统不良反应概况	(49)
二、专家共识	(51)
三、专家建议	(54)
6 他汀类药物与癌症	(59)

CONTENTS

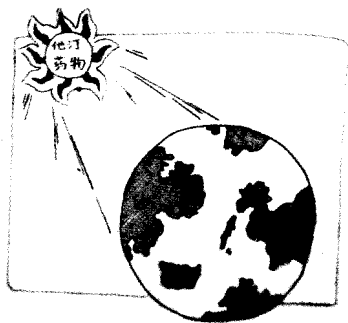
2

他汀类药物不良反应评价

一、胆固醇水平和癌症危险	(60)
二、他汀类药物降脂与癌症危险	(61)
三、他汀类药物与抗癌效应	(64)
四、他汀类药物治疗与癌症危险的荟萃分析	(67)
7 他汀类药物与其他药物相互作用	(73)
一、他汀类药物代谢特点	(75)
二、药物相互作用机制	(77)
三、他汀类药物与其他药物发生相互作用的 证据及评价	(78)
8 从新药审批角度解析他汀类药物安全性	(90)
一、主要信息来源	(92)
二、他汀类药物新药申报史纵览	(92)
三、对他汀类药物新药申报书的分析和 总结	(94)
9 他汀类药物的罕见不良反应	(102)
一、精神行为异常	(103)
二、消化系统	(105)
三、血液系统	(108)
四、皮肤损伤	(110)
五、代谢内分泌系统	(111)
六、呼吸系统	(113)
七、心血管系统	(115)
八、骨关节系统	(116)
九、免疫系统	(116)
十、其他不良反应	(118)



他汀类药物的 临床获益与 风险整体评估



他汀类药物的英文名称词尾均为 statin，故统称为他汀类。他汀类药物即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制药，可竞争性抑制细胞内胆固醇合成早期过程中限速酶的活性，继而上调细胞表面低密度脂蛋白 (LDL) 受体，加速血浆 LDL 的分解代谢，此外还可抑制极低密度脂蛋白 (VLDL) 的合成。由于他汀类药物能有效地降低 LDL-胆固醇 (LDL-C) 和总胆固醇 (TC) 水平，具有良好的耐受性和安全性，因此在临床上得到了广泛的使用。许多大规模临床试验反复证明，他汀类药物不仅能有效地降低胆固醇，而且能显著降低冠心病的发生率和死亡率。所以，他汀类药物不仅是当前降低胆固醇的最常用药物，而且也是冠心病预防和治疗的最有效药物。

1976 年日本学者 Endo 及其同事尝试寻找一种新的抗生素，基于已知许多微生物生长需要胆固醇，试图发现一种能抑制 HMG-CoA 还原酶的物质，从而达到抑制细菌的目的。他们参照青霉素发现的模式，探索从微生物特别是从真菌中分离这种物质。最后 Endo 从青霉菌中分离出 Mevastatin (又称 Compactin, ML-236B)，并明确其是一种 HMG-CoA 还原酶竞争性抑制药。20 世纪 80 年代在动物试验和人体试验中发现 Mevastatin 能明显降低血浆胆固醇特别是 LDL-C。这一发现，促进了 20 世纪 80 年代 HMG-CoA 还原酶抑制药的研发。其后不久，美国默克公司从另一种真菌中分离出洛伐他汀 (Lovastatin)，于 1987 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市，成为第一个上市的他汀类药物。随后几年，辛伐他汀 (Simvastatin) 和普伐他汀 (Pravasta-





tin) 也相继上市。1994 年第一个完全化学合成的他汀类药物氟伐他汀 (Fluvastatin) 被批准上市。此后, 西立伐他汀 (Cerivastatin) 和阿托伐他汀 (Atorvastatin) 批准上市。西立伐他汀由于发现可引发致死性横纹肌溶解而于 2001 年主动撤出市场。最近, 2 种新他汀类药物瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin) 和匹妥伐他汀 (Pitavastatin) 也已在临床上开始应用。此外, 我国以特种大米、特制红曲霉菌种为原料, 运用现代生物科技发酵, 不添加任何人工合成的成分, 生产出的血脂康也是一种主要含洛伐他汀的药物。这些药物的共同特点是均能显著降低 LDL-C。

进入 21 世纪, 在他汀类药物研究领域发生了两件事, 第一件是 2001 年西立伐他汀撤出市场, 他汀类药物的安全性再次引起关注。第二件是在心血管疾病的一级和二级预防中, 他汀类药物的有效性和安全性在各类人群中得到了广泛验证, 这为美国国家胆固醇教育计划 (NCEP) 最新指南的制定提供了依据^[1]。NCEP 成人治疗组第三次指南 (ATP III) 是当前血脂治疗的指导性文件。然而, 最近的临床试验提示高危患者的 LDL-C 目标值应降得更低^[2]。随着对他汀类药物的代谢、安全性和临床效果的深入了解, 这类药物的临床应用将更为广泛。

3

一、他汀类药物治疗临床获益的循证医学相关证据

他汀类药物的临床应用有着广泛、坚实的循证医学证据。20 世纪末, 已发表 5 项著名的大规模临床试验, 为他汀类药物防治冠心病提供了科学的依据, 如北欧辛伐他汀生存研究 (4S)^[3]、胆固醇和再发事件研究 (CARE)^[4]、普伐他汀长期治疗缺血性疾病研究 (LIPID)^[5]、西苏格兰冠心病预防研究 (WOSCOPS)^[6] 和得克萨斯空军冠状动脉粥样硬化预防研究 (AFCAPS/TextCAPS)^[7]。这 5 项大规模临床试验被誉为在冠心病防治史上具有里程碑的意义, 其共同的特点是: 试验所采用的都是他汀类药物; TC、LDL-C 和 TG 都有降低, HDL-C 有升高, 其中特别显著的是 LDL-C 有大幅度的降低; 冠心病死亡率和致残率明显降

低，尤其是总体死亡率显著降低；非心血管病死亡率（如癌症、自杀等）并未增加。

这些研究结果充分肯定了应用他汀类药物进行降脂治疗的临床益处，并明确了他汀类药物长期应用具有良好的安全性。

随后发表的一系列大规模临床试验的结果，都一致证实了他汀类药物治疗的临床益处。比如，阿托伐他汀与血管重建术（A-VERT）比较结果也支持^[8]，对于稳定型心绞痛患者，强效他汀类药物积极降低 LDL-C 所获得的临床疗效与冠脉介入治疗相当，甚至更好。

积极降脂治疗减少心肌缺血事件研究（MIRACL）是他汀类药物治疗急性冠脉综合征的第一项大规模临床试验^[9]，旨在评价早期、快速、强效降脂治疗是否能减少不稳定型心绞痛或无 Q 波心肌梗死患者的心肌缺血事件复发。该研究结果表明，阿托伐他汀积极降脂治疗可使急性冠脉综合征患者的主要联合终点（死亡、非致死性心肌梗死、心肺复苏或再次发作心绞痛并有客观证据需住院治疗）发生的危险性降低 16%。

氟伐他汀干预预防研究（LIPS）结果表明^[10]，氟伐他汀治疗首次经皮冠脉介入（植入或未植入支架）术后患者，可使主要不良心脏事件发生的危险性降低 22%，表明即使已接受了冠脉介入治疗的患者，仍然需要进行他汀类药物治疗。

心脏保护研究（HPS）结果^[11]不仅进一步证实了他汀类药物的临床益处，同时也提出了新的问题。按照《美国胆固醇教育计划治疗指南》确定，对于那些 LDL-C 水平基线“正常”者，即低于 2.6mmol/L (100mg/dL)，治疗所获得的益处与基线 LDL-C 浓度高者相同。这就会使人提出疑问，人类的 LDL-C 有无正常值，或他汀类药物的益处是否完全归功于其降低 LDL-C 的作用。

高危老年人的普伐他汀前瞻性研究（PROSPER）是第一项有关老年人的随机对照试验^[12]，结果表明，对于年龄在 70~80 岁并伴有心血管疾病病史或危险因素者，普伐他汀（40mg/d）治





疗可使联合终点（冠心病性死亡、非致死性心肌梗死及致死性或非致死性卒中）的相对危险性降低 15%，冠心病所致的死亡率降低 24%，且非致死性心肌梗死的危险性也下降。

提前公布的盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究（ASCOT）是针对高血压患者的临床试验，旨在评价在降压治疗的基础上加用他汀类药物降脂的临床疗效。该项研究结果表明^[13]，阿托伐他汀可显著降低高血压患者发生冠心病的主要终点（冠心病死亡和非致死性心肌梗死），以及降低卒中、所有心血管事件和血管重建术、所有冠心病事件等次要终点。ASCOT 研究的结果令人振奋，因为其有力地证明了高血压患者在积极控制血压的基础上加用阿托伐他汀降脂治疗能进一步显著地降低心肌梗死和卒中发生的危险。

普伐他汀或阿托伐他汀和感染治疗（PROVE-IT）试验^[14]，是一项比较强效降脂（阿托伐他汀 80mg/d）与一般降脂（普伐他汀 40mg/d）治疗对急性冠脉综合征患者的临床终点作用的试验。结果表明，对于近期发生急性冠脉综合征的患者，与标准的降脂方案相比较，他汀类药物强化降脂方案将更有助于减少死亡和主要心血管事件发生的危险。该试验证实，对极高危者积极强效降脂治疗能获得更大的临床益处。

5

强化降脂治疗逆转动脉粥样硬化（REVERSAL）试验^[15]中，比较了阿托伐他汀与普伐他汀在动脉粥样硬化性冠状动脉病变的进展程度是否不同，采用冠状动脉内超声技术进行检测。共计 502 例稳定型冠心病患者进行了为期 18 个月的治疗后，观察到在限制动脉粥样硬化斑块进展方面，阿托伐他汀强效降脂临床疗效优于常规剂量的普伐他汀治疗。在阿托伐他汀治疗组，LDL-C 降低的幅度更为显著。

这些研究结果均支持，为了阻断或逆转冠状动脉粥样硬化进展，临床上应优先选择强效降低胆固醇的措施。

治疗达新目标（TNT）试验^[16]观察了 10001 例稳定型冠心

病患者,血清 LDL-C $<2.6\text{mmol/L}$ (100mg/dL)。随机分入阿托伐他汀 10mg/d 或 80mg/d 治疗组,随访平均 4.9 年。与一般剂量组比,大剂量组主要心血管事件(包括冠心病死亡,与操作无关的非致命性心肌梗死,心脏骤停后的复苏,致命及非致命性卒中)的相对危险降低 22%。研究结果提示,对于稳定型冠心病患者,将 LDL-C 降至 1.8mmol/L (70mg/dL) 能够进一步减低心脑血管事件发生的危险。

积极降脂减少终点事件 (IDEAL)^[17] 是将 8888 例心肌梗死患者随机分为强化降脂组(给予阿托伐他汀 80mg/d) 或标准剂量组(给予辛伐他汀 $20\sim40\text{mg/d}$),随访平均 4.8 年。治疗后 LDL-C 水平强化降脂组为 2.1mmol/L (81mg/dL),标准剂量组为 2.7mmol/L (104mg/dL)。主要冠脉事件在强化降脂组发生率为 9.3%,标准组为 10.4%,强化组冠脉事件有进一步下降趋势,但在统计学上差异无显著性。而次要终点如非致死性心肌梗死、主要心血管事件和任何冠脉事件在强化降脂组则明显降低。肝酶升高 $\geq$ 正常上限 3 倍和因不良反应撤药率在强化降脂组高于标准剂量组。该项研究结果也支持强化降脂有益,但应注意药物的安全性。

中国冠心病二级预防研究 (CCSPS)^[18] 观察了 4870 例(男性 3986 例,女性 884 例)有急性心肌梗死史的中国患者,年龄在 18~75 岁,血清 TC 水平 $4.40\sim6.47\text{mmol/L}$ ($170\sim250\text{mg/dL}$)。随机服用血脂康 0.6g 或安慰剂,平均随访 4 年。结果表明,与安慰剂组比较,血脂康组冠心病死亡与非致死性心肌梗死的发生率降低 45%,各种原因的总死亡率降低 33%,肿瘤死亡率降低 55%,经皮冠脉介入 (PCI) 和 (或) 冠脉旁路移植术 (CABG) 的需求减少 33%,不良事件未见增加。研究表明,老年患者、合并有糖尿病或高血压的患者治疗后获益更显著。

积极降低胆固醇预防卒中 (SPARCL) 是一项前瞻性、随机对照临床试验^[19]。共入选 4731 例患者,这些患者在入选前 6 个月内发生过卒中或一过性脑缺血发作 (TIA), LDL-C 在 $2.6\sim$





4.9mmol/L, 且没有冠心病 (CHD) 病史。随机接受阿托伐他汀 80mg/d 或安慰剂治疗, 平均随访 5 年。一级终点包括致死性和非致死性卒中。研究结果显示, 与安慰剂相比, 阿托伐他汀治疗使再发卒中的相对风险降低 16%, 同时使主要冠脉事件包括心肌梗死、心血管死亡或心脏骤停复苏的相对风险降低 35%。

二、他汀类药物临床应用的思考

早在 1996 年,《美国心脏病学杂志》主编 Roberts 教授曾对他汀类药物作过这样的评价^[20]:

“他汀是一类神奇的药物，其对动脉粥样硬化的疗效如同青霉素治疗感染性疾病，因此，对冠心病患者须予充分应用。”

虽然他汀类药物在冠心病防治方面有非常良好的疗效，但临床上的实际情况是，他汀类药物的应用并不充分，许多需要应用他汀类药物的患者并没有服用或服用剂量不足。究其原因可能是多方面的，但担心长期服用这类药物会引起严重不良反应可能是其主要原因之一。特别是“拜斯亭”事件的出现，对人们应用他汀类药物带来某些负面影响。然而，目前临床应用的 5 种他汀类药物使用时间已较长，而他汀类药物相关的肌病发生率却是非常低。只要我们能合理地用药，并注意监控药物的不良反应，他汀类药物确是一类非常安全的降脂药物。他汀类药物不仅是目前降 LDL-C 疗效最强的药物，而且也是唯一能降低冠心病患者总死亡率的降脂药物。

美国心脏病学会、美国心脏协会和美国国家心、肺、血研究所 (ACC/AHA/NHLBI) 在 2002 年就他汀类药物的应用进行了专题研讨, 并发表了他汀类药物应用的临床建议^[21]。这是给专业人士提供合理使用他汀类药物的较全面的建议, 其中包括他汀类药物治疗的注意事项、禁忌证和安全性监测。其目的并非限制他汀类药物的合理使用, 因为对于合适的患者, 尤其是明确的 CHD 患者和其他 CHD 的高危患者, 合理使用他汀类药物可使更多的

高危患者获益。

2004 年世界著名的心脏病专家 Topol 教授在《新英格兰医学杂志》上发表了非常有影响的述评^[22]，他指出：

“在动脉粥样硬化血管性疾病的防治方面，他汀类药物降低主要的不良事件如死亡、心肌梗死和卒中的疗效已超越所有其他的药物。”

基于众多大规模临床试验的结果、各国冠心病防治指南中的建议和心脏病专家的观点，我们有理由认为，他汀类药物既是冠心病预防和治疗的基础用药，也是最有效的药物，所以，与冠心病预防和治疗相关的医生应该熟悉并掌握这类药物的临床应用。

为了正确地评价他汀类药物的不良反应，美国脂质学会 (NLS) 组织了多学科的专家，分别对他汀类药物的各种不良反应进行了全面的文献复习，认真分析和讨论各类文献中报道的相关资料，客观地将目前已知的他汀类药物不良反应进行了系统地总结。2006 年 NLS 他汀类药物安全评估工作组发表了关于他汀类药物安全性的最后结论和推荐，较全面地论述了他汀类药物治疗与肝脏、肌肉、肾脏和神经系统等的不良反应，并向卫生保健人员、患者、管理当局和制药公司等各方提出了建议与推荐，这是目前关于他汀类药物安全性的最新认识和进展。本书中的许多资料和观点是来源于 NLS 的系列报告。

有学者分析了截至 2005 年的诸多他汀类药物相关的大规模临床试验的资料^[23]，包括了 35 项研究，共计 74102 例受试者，观察时间最长达 65 个月，结果表明，服用他汀类药物治疗者发生肌痛、肌酸激酶升高、横纹肌溶解和因不良反应而停药的风险并无明显增加；而转氨酶升高的绝对风险则在他汀类药物治疗者中有所增加。综合文献发表的资料和我们自己 15 年的临床观察，可以确信目前在临床上广泛使用的他汀类药物具有良好的安全性，药物相关的不良事件发生率很低。如果我们充分认识到了他



汀类药物确实能给冠心病患者和高危患者带来极大的益处，在临床上则应积极地应用这类药物。

〔赵水平〕

参考文献

- [1] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001, 285: 2486-2497
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. Circulation, 2004, 110: 227-239
- [3] The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet, 1994, 344: 1383-1389
- [4] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med, 1996, 335: 1001-1009
- [5] The Long-Term Intervention with Pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med, 1998, 339: 1349-1357
- [6] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med, 1995, 333: 1301-1307
- [7] Downs JR, Clearfield M, Wies S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCaps. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA, 1998, 279: 1615-1621
- [8] Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease atorvastatin

- versus revascularization treatment investigator. *N Engl J Med*, 1999, 341: 70-76
- [9] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1711-1718
- [10] Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002, 287: 3215-3222
- [11] The Heart Protection Study Collaborative Group. Collins R, Peto SR, Armitage J. The MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20533 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7-22
- [12] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Lancet*, 2002, 360: 1623-1630
- [13] 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 randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-1158
- [14] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504
- [15] Nissen SE, Tuzcu EM, 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: 1071-1080
- [16] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with stable coronary disease. *N Eng J Med*, 2005, 352: 1425-1435
- [17] Terje R. Pedersen TR, Faergeman O, John J. P. Kastelein JJP, et al.