



© СС Коллектив авторов, 2019

УДК 615.272.4.036.8

DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85

В. Г. Шевко<sup>1</sup>, М. А. Галас<sup>1</sup>, Т. Л. Галанкин<sup>1\*</sup>, А. С. Колбин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Поступила в редакцию 17.06.19 г.; принята к печати 28.10.19 г.

### Резюме

**Введение.** Гиполипидемическая терапия в настоящее время является важнейшей стратегией первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается многочисленными исследованиями. Однако часто исследователи руководствуются анализом суррогатных конечных точек, что в настоящее время стало не только общепринятой практикой, но и актуальной проблемой. Выбор таких точек не лишен предвзятости со стороны исследователя и может привести к ложной оценке эффективности лекарственного препарата.

**Цель** — оценить значение гиполипидемической терапии статинами в отношении летальности.

**Методы и материалы.** Был выполнен анализ проспективных контролируемых исследований с выборкой от 2000 пациентов, в которых производилась оценка летальности в течение 2 и более лет терапии статинами, а также систематических обзоров литературы с метаанализом показателей летальности. Поиск осуществлялся на сайтах российских научных электронных библиотек eLibrary и «КиберЛенинка», англоязычных работ — на сайте PubMed.

**Результаты.** Увеличение выживаемости при терапии статинами в отношении вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний составляет около 2 % в 5-летней перспективе и вовсе не обнаруживается при 10-летней профилактике. Среднее увеличение продолжительности жизни при этом составляет всего 4,1 дня. Ни в одном исследовании не было продемонстрировано статистически значимого увеличения выживаемости при терапии статинами в отношении первичной профилактики.

**Выводы.** Эффективность статинов в качестве средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оцененная по результатам суррогатных конечных точек, может быть значительно преувеличена. Предвзятый подход к выбору суррогатных конечных точек может привести к некорректности полученных результатов. Аналогичным образом могут быть предвзяты обнадеживающие результаты статинов в профилактике сердечно-сосудистой смертности, когда влияние статинов на другие причины смерти выносятся за скобки. Летальность и выживаемость является универсальным обобщающим показателем, характеризующим как эффективность, так и безопасность лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** летальность, выживаемость, статины, профилактика, твердые и суррогатные точки

**Для цитирования:** Шевко В. Г., Галас М. А., Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Оценка эффективности гиполипидемических средств. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2019;26(3):78–85. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85.

**Автор для связи:** Тимофей Леонидович Галанкин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: galankint@gmail.ru.

Valeria G. Shevko<sup>1</sup>, Maria A. Galas<sup>1</sup>, Timofey L. Galankin<sup>1\*</sup>, Alexey S. Kolbin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF LIPID-LOWERING AGENTS

Received 17.06.19; accepted 28.10.19

### Summary

**Introduction.** Nowadays, lipid-lowering therapy is considered an essential strategy for primary and secondary prevention of cardiovascular outcomes, which is confirmed by numerous studies. Nevertheless, researches are often guided by analysis of surrogate endpoints, which becomes not just everyday practice, but also an actual problem. Surrogate endpoints are well-known sources of bias that can distort the risk-benefit analysis.

The **objective** of the study was to assess the significance of lipid-lowering therapy with statins in relation to mortality.

**Methods and materials.** The analysis of prospective controlled trials was carried out with a sample of 2000 patients and more, in which mortality rate was assessed for 2 or more years of statin therapy, as well as systematic literature reviews with a meta-analysis of mortality rates. The search was carried out on websites of the Russian scientific electronic libraries eLibrary and cyberleninka, English-language works — on the PubMed website.

**Results.** An increase in survival during treatment with statins in case of secondary prevention of cardiovascular diseases reached about 2 % after five years' treatment and was absent after ten years' treatment. The average increase in life expectancy was only 4.1 days. Primary prevention with statins has not been shown to increase survival significantly.

**Conclusion.** Effectiveness of lipid-lowering therapy with statins as a part of secondary prevention of cardiovascular outcomes assessed by surrogate endpoints could be greatly exaggerated. A biased approach to selecting surrogate endpoints can lead to incorrect results. Similarly, the encouraging results of therapy with statins in the prevention of cardiovascular mortality may be biased when the effect of statins on other causes of death is not considered. Mortality refers to a universal endpoint that characterizes both the effectiveness and safety of a drug.

**Keywords:** mortality, survival, statins, prevention, surrogate endpoints

**For citation:** Shevko V. G., Galas M. A., Galankin T. L., Kolbin A. S. Evaluation of the effectiveness of lipid-lowering agents. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2019;26(3):78–85. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-78-85.

\* **Corresponding author:** Timofey L. Galankin, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbGMU MOH Russia, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: galankint@gmail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Оценка эффективности медицинских технологий является комплексной задачей. Абсолютное большинство клинических исследований до сих пор преследует своей целью оценку лишь одного желательного эффекта, выбор которого базируется исходя из априорных представлений о механизмах действия фармакологической субстанции. Однако такой подход следует признать изначально предвзятым, так как большинство фармакологически активных веществ обладают спектром разнообразных эффектов, которые зачастую могут нивелировать положительные стороны от применения вещества в качестве лекарства. Следует помнить, что в настоящий момент принципы доказательной медицины и качественной клинической практики требуют оценки баланса как преимуществ, так и рисков применения лекарственных средств (ЛС).

Еще одним фундаментальным принципом доказательности является непосредственная оценка влияния медицинской технологии на «твердые» конечные точки, такие как смертность, летальность, продолжительность жизни пациентов, инвалидность, улучшение профиля безопасности, повышение качества жизни. Оценка «твердых» конечных точек при хронических патологиях требует выполнения крайне дорогостоящих контролируемых проспективных исследований, которые могут длиться от 2, 5, 10 и более лет, с выборками, превышающими 1000 или 10 000 пациентов.

К сожалению, гиполипидемические средства до сих пор относятся к той группе ЛС, об эффективности которых судят преимущественно по их способности оказывать воздействие на лабораторные показатели. Само по себе снижение уровня холестерина является лишь «суррогатной» точкой, которая может не коррелировать с общей продолжительностью жизни.

Часто демонстрируемая в исследованиях эффективность статинов в отношении отдельных сердечно-сосудистых событий или комбинированных

точек почти никогда не сопровождается одновременной оценкой комбинированных точек безопасности, а потому является предвзятой.

Даже оценка такой «твердой» точки, как летальность от сердечно-сосудистых причин, является предвзятой, так как ЛС может вызывать перераспределение причин смерти, не снижая при этом общую летальность. Учитывая высокую токсичность статинов (в частности, гепатотоксичность), такой сценарий может быть вполне вероятным.

Летальность является универсальным показателем, являющимся одновременно точкой и эффективностью (наступление события), и безопасностью (профилактика события). Более того, это именно та «твердая» точка оценки эффективности терапии, в которой, в конечном итоге, и заинтересован пациент. Летальность является комбинированной точкой, так как включает в себя все причины, приведшие к событию.

В данном систематическом обзоре выполнен анализ крупных проспективных контролируемых исследований с выборкой от 2000 пациентов, в которых оценивали общую летальность в течение 2 и более лет терапии статинами. Дополнительно выполнен обзор метаанализов летальности при лечении статинами.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был выполнен поиск опубликованных русскоязычных работ на сайтах российских научных электронных библиотек eLibrary ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)) и «КиберЛенинка» ([www.cyberleninka.ru](http://www.cyberleninka.ru)), англоязычных работ на сайте PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Использованы следующие ключевые слова: «статины и (летальность или выживаемость)», «statins and (mortality or survival)». Критерии отбора: проспективные контролируемые исследования с выборкой от 2000 пациентов, в которых оценивали общую летальность в течение 2 и более лет терапии статинами, или систематические обзоры литературы с метаанализом показателей летальности (табл. 1).

Таблица 1

## Результаты поиска литературы

Table 1

## Results of literature search

Источник	Найдено по ключевым словам (02.03.2019 г.)	Отобрано по названиям и абстрактам	Отобрано по полному тексту	
			оригинальные исследования	метаанализы
eLibrary	Статины и летальность: 98; статины и выживаемость: 11	7	0	0
«КиберЛенинка»	Статины и летальность: 3239; статины и выживаемость: 1032	2	0	0
PubMed	statins and (mortality or survival): 8408	20	Вторичная профилактика: 5. Первичная профилактика: 7	5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты крупных проспективных исследований статинов при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний показаны на рис. 1. Статистически и клинически значимый эффект статинов в увеличении выживаемости (снижении летальности) наблюдается в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) из 5.

Разница выживаемости рассчитана по формуле:  $Dt/Nt - Dp/Np$ , где  $Dt$  и  $Dp$  – число смертей в группах терапии и плацебо соответственно;  $Nt$  и  $Np$  – число субъектов в группах терапии и плацебо соответственно. Дополнительный риск смерти рассчитан по формуле:  $1 - (Dt/Nt)/(Dp/Np)$ . Отрезками приведены 95 %-е доверительные интервалы (ДИ) для полученных оценок.

Результаты крупных проспективных исследований статинов при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний приведены на рис. 2. Статистически значимое увеличение выживаемости (снижение летальности) достигнуто в 3 РКИ: MEGA, JUPITER и WOSCOPS. В остальных РКИ значимого влияния на выживаемость субъектов статины не оказали, в РКИ AFCAPS летальность была выше в группе статинов, а не в группе сравнения.

Разница выживаемости рассчитана по формуле:  $Dt/Nt - Dp/Np$ , где  $Dt$  и  $Dp$  – число смертей в группах терапии и плацебо соответственно, а  $Nt$  и  $Np$  – число субъектов в группах терапии и плацебо соответственно. Дополнительный риск смерти рассчитан по формуле:  $1 - (Dt/Nt)/(Dp/Np)$ . Отрезками приведены 95 %-е доверительные интервалы для полученных оценок.

Табл. 2 содержит результаты метаанализов летальности при терапии статинами.

Табл. 3 содержит результаты метаанализа продолжительности жизни при терапии статинами.

«Летальность» имеет ряд преимуществ перед другими конечными точками. Данные о летальности достаточно легко собирать, их не надо градировать по степени тяжести, отсутствует вероятность

предвзятости в отношении правильно поставленного диагноза, нет необходимости классифицировать нестандартные исходы. Летальность является сбалансированным показателем как риска, так и пользы от назначенной терапии, тогда как большинство других конечных точек могут быть смещены в сторону более полной оценки пользы и менее подробной оценки рисков, как правило, множественных и хуже поддающихся учету.

Летальность не имеет большого значения при лечении популяций пациентов с изначально низкой вероятностью смерти, но в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний принятие врачебных решений обязано исходить из оценок этого показателя. В отсутствие исследований, доказывающих способность лекарства снижать летальность, профилактировать сердечно-сосудистые заболевания не рекомендуется [7]. При наличии подобных исследований подходить к профилактике следует выборочно и осторожно [7].

Избыточный холестерин, как значимый фактор сердечно-сосудистых заболеваний, был идентифицирован впервые по результатам крупного международного исследования The Seven Countries Study в 1984 г. [8]. Это научное открытие было выполнено после того, как стало ясно, что образование атером относится к мультифакториальным процессам, и были определены такие общепризнанные в настоящий момент факторы в их образовании, как курение, высокое артериальное давление, диабет, неправильная диета и психосоциальные аспекты [9]. Убедительно доказано, что контроль над всеми этими факторами существенно продлевает жизнь. Например, отказ от курения способен увеличить продолжительность жизни на 6–10 лет (в зависимости от возраста начала абстиненции) [10]. Такой же эффективности ожидали и от гиполипидемической терапии, однако прошло еще 10 лет, прежде чем были разработаны относительно малотоксичные статины.

Успех терапии статинами при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

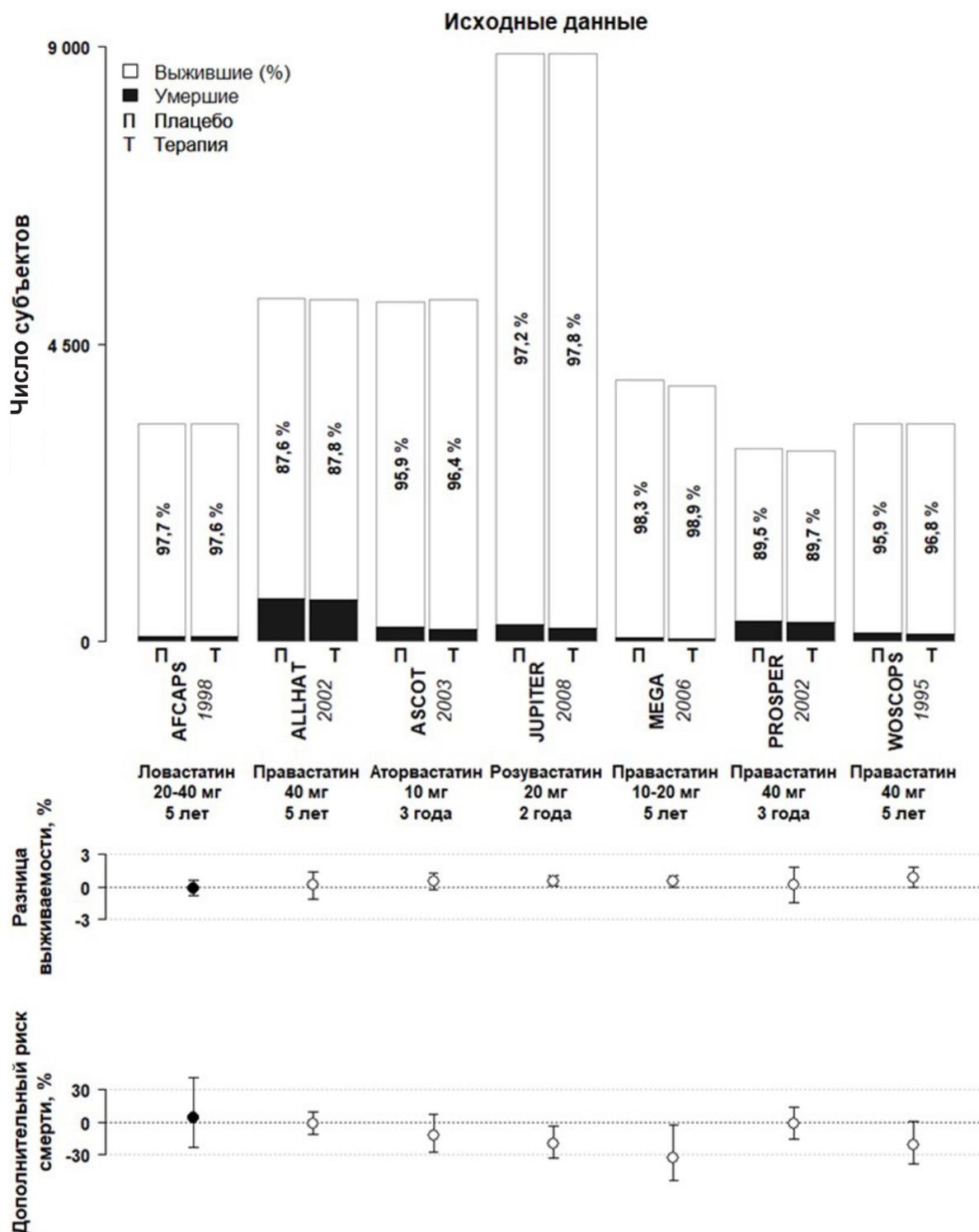


Рис. 1. Результаты общей выживаемости пациентов при вторичной профилактике статинами в крупных (выборка более 2000 пациентов) проспективных исследованиях с длительностью наблюдения более 2 лет  
 Fig. 1. Results of overall survival of patients with secondary statin prophylaxis in large (sample of more than 2000 patients) prospective studies with a follow-up period of more than 2 years

в РКИ Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [11] в 1994 г. привел к их взрывной популярности. Статины стали вводить в стандарты не только вторичной, но и первичной профилактики при гиперлипидемии [12], предполагая линейную связь между снижением уровня холестерина и риском сердечно-сосудистых событий. Однако

в эпидемиологических исследованиях подобной линейности продемонстрировано не было [13], а результаты более поздних РКИ не позволили поставить статины в ряд столь же эффективных профилактических факторов, как отказ от курения.

Метаанализ 2015 г. продемонстрировал способность статинов увеличивать продолжительность

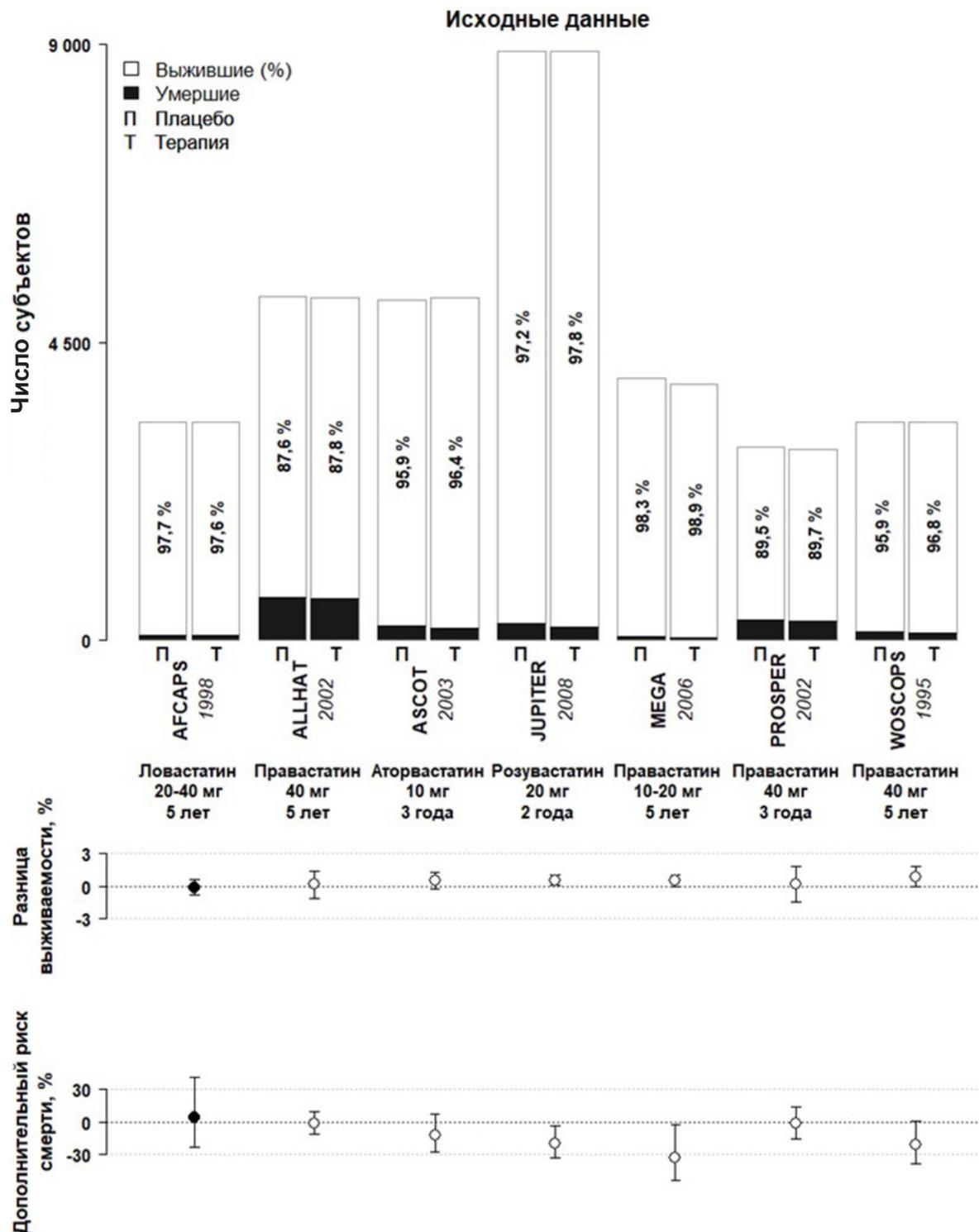


Рис. 2. Результаты общей выживаемости пациентов при первичной профилактике статинами в крупных (выборка более 2000 пациентов) проспективных исследованиях с длительностью наблюдения более 2 лет  
 Fig. 2. Results of the overall survival of patients with primary statin prophylaxis in large (sample of more than 2000 patients) prospective studies with a follow-up period of more than 2 years

жизни лишь на 3,2 дня при первичной профилактике и на 4,1 дня при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Отношение шансов летальности в группе терапии в этом метаанализе составило 0,89 (95% ДИ: 0,84 – 0,93), что практически не отличалось от отношения рисков, полученных в других метаанализах. На наш взгляд,

результаты данного метаанализа имеют наибольшее значение для практикующих клиницистов.

Крупные РКИ вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1) показывают убедительный статистически значимый эффект статинов. Уже упомянутое РКИ 4S [11] стало первым исследованием, продемонстрировавшим 29%-е

Таблица 2

## Влияние статинов на летальность по данным метаанализов

Table 2

## Effects of statins on overall mortality according to the meta-analyses

Авторы	Вид профилактики	Число РКИ	Объединенный размер выборки	Размер выборок отдельных РКИ		Отношение рисков летальности «статины/плацебо» (95 % ДИ)
				минимальный	максимальный	
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2010) [1]	Вторичная	26	169 138	1255	20 536	0,90 (0,87 – 0,93)
К. К. Ray et al. (2010) [2]	Первичная	11	65 229	568	17 802	0,91 (0,83 – 1,01)
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2012) [3, 4]		5	3726	341	1481	0,91 (0,85 – 0,97)
F. Taylor et al. (2013) [5]		13	48 060	182	17 802	0,86 (0,79 – 0,94)

Таблица 3

## Влияние статинов на продолжительность жизни по данным метаанализов

Table 3

## Effects of statins on life expectancy according to the meta-analyses

Авторы	Вид профилактики	Число РКИ	Объединенный размер выборки	Размер выборок отдельных РКИ		Медианное увеличение продолжительности жизни (минимум, максимум), дни
				минимальный	максимальный	
M. L. Kristensen et al. (2015) [6]	Вторичная	5	27 371	4271	9014	4,1 (10 – 27) дней
	Первичная	6	64 764	2838	19342	3,2 (5 – 19) дней

снижение летальности после 5 лет терапии Симва-статином в скандинавской популяции со средним уровнем холестерина 7,5 ммоль/л. Но следует сразу обратить внимание, что 29 %-е снижение летальности в данном исследовании эквивалентно увеличению выживаемости на 3,3 %. В исследовании 4S зафиксировано 182 смерти среди 2221 пациента в группе терапии и 256 смертей среди 2223 пациентов в группе плацебо. Снижение летальности определяется по формуле:  $100\% (1 - (182/2221)/(256/2223)) = 29\%$ , а увеличение выживаемости – по формуле:  $100\% (182/2221 - 256/2223) = 3,3\%$ . Вполне естественно, что, с точки зрения маркетинга компании, более выгодно продвигать цифру 29 %, которая в отрыве от показателя выживаемости может ввести в заблуждение как пациентов, так и клиницистов.

Аналогичный результат был получен позже в исследовании Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) [15]. Высокая эффективность статинов в 4S и LIPID, скорее всего, объясняется тем, что исследования были выполнены на статин-наивных пациентах с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Уже после LIPID найти пациента, не получающего терапию статинами, стало невозможно.

Увеличение выживаемости в РКИ Cholesterol and Recurrent Events study (CARE) [16] и Aggressive

Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) [17] не достигло статистической значимости (95 % ДИ пересекают нулевую отметку). Но в совокупности объединенные исследования показывают, что в популяциях с 5-летней выживаемостью на уровне 85 – 90 % статины позволяют дополнительно увеличить выживаемость на ~2 %. Исследование Heart Protection Study (HPS) [18] является самым крупным среди приведенных РКИ и демонстрирует такие же дополнительные 2 % к выживаемости после 5 лет терапии.

Немаловажный факт заключается в том, что РКИ HPS было продолжено, и результаты, оцененные совокупно через 11 лет терапии, не выявили влияния статинов на общую летальность в длительной перспективе: в группе, пролеченной статинами, умерли 1962 (22,1 %) пациента, в группе контроля – 1949 (22,5 %) пациентов; отношение рисков – 0,98 (95 % ДИ 0,92 – 1,04) [19]. Таким образом, о 2 % увеличении выживаемости можно говорить только в краткосрочной перспективе.

Данные крупных исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 2) демонстрируют неубедительные свидетельства эффективности статинов. Например, РКИ ALL-HAT выполнено на популяции субъектов с 88 %-й 5-летней выживаемостью [20]. Таким

образом, в этом исследовании умерли 12 из 100 исследуемых. На фоне такой летальности положительный эффект лечения должен был быть явным, но он составил всего 0,15 %, что ни клинически, ни статистически не значимо. В РКИ МЕГА [21] снижение летальности при использовании статинов формально превысило 30 %, более того, этот эффект оказался статистически значимым. Но общая выживаемость в этом РКИ была 98 %, а потому дополнительная выживаемость составила всего лишь 0,55 %. Действительно, в РКИ МЕГА в группе терапии умерли 43 пациента, а в группе плацебо – 66 человек. Делать выводы о преимуществе статинов на такой выборке невозможно. Следует еще отметить, что РКИ МЕГА выполнено в Японии, и его может быть сложно экстраполировать на другие страны [21]. Исследования JUPITER [22] и WOSCOPS [23] продемонстрировали формально статистически значимые снижения летальности ( $p=0,02$  и  $p=0,04$  соответственно). Но оба эти исследования не относятся в строгом понимании к первичной профилактике, так как в исследуемых популяциях были пациенты либо с имеющейся сердечно-сосудистой патологией, либо с ее предвестниками.

## ВЫВОДЫ

1. Крупные РКИ и метаанализы демонстрируют статистически значимое, воспроизводимое увеличение выживаемости пациентов при вторичной профилактике. Однако это увеличение выживаемости составляет порядка 2 % в 5-летней перспективе и не обнаруживается у пациентов при более длительной 10-летней профилактике.

2. Среднее увеличение жизни при этом оценивается в 4,1 дня (от 10 до 27 дней в отдельных РКИ).

3. Таким образом, статины могут быть примером группы ЛС, статистическая значимость эффективности которых входит в противоречие с клиническим значением этого эффекта, учитывая примеры действительно значимых профилактических интервенций, таких как отказ от курения, увеличивающих продолжительность жизни на годы.

4. Эффективность статинов при первичной профилактике следует признать недоказанной, и рекомендации по ее выполнению следует пересмотреть.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях

их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1670–1681.

2. Ray K. K., Seshasai S. R., Erqou S. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170. – P. 1024–1031.

3. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 581–590.

4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 1397–1405.

5. Taylor F., Huffman M. D., Macedo A. F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 1. – P. CD004816.

6. Kristensen M. L., Christensen P. M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – P. e007118.

7. Ray W. A. Observational studies of drugs and mortality // *NEJM*. – 2005. – Vol. 353. – P. 2319–2321.

8. Keys A., Menotti A., Aravanis C. et al. The seven countries study: 2289 deaths in 15 years // *Prev. Med.* – 1984. – Vol. 13. – P. 141–154.

9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.

10. Jha P., Ramasundarahettige C., Landsman V. et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States // *NEJM*. – 2013. – Vol. 368. – P. 341–350.

11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.

12. Stone N. J., Robinson J. G., Lichtenstein A. H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 2889–2934.

13. Neaton J. D., Blackburn H., Jacobs D. et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 1490–1500.

14. Kristensen M. L., Christensen P. M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – P. e007118.

15. 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 // *NEJM*. – 1998. – Vol. 339. – P. 1349–1357.

16. 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 // *NEJM*. – 1996. – Vol. 335. – P. 1001–1009.

17. Koren M. J., Hunninghake D. B. *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. – Vol. 44. – P. 1772–1779.

18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 7–22.

19. Bulbulia R., Bowman L., Wallendszus K. et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378. – P. 2013–2020.

20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288. – P. 2998–3007.

21. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 1155–1163.

22. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *NEJM*. – 2008. – Vol. 359. – P. 2195–2207.

23. Shepherd J., Cobbe S. M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // *NEJM*. – 1995. – Vol. 333. – P. 1301–1307.

## REFERENCES

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.

2. Ray K. K., Seshasai S. R., Erqou S., Sever P., Jukema J. W., Ford I. et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med*. 2010;170:1024–1031.

3. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E. H. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.

4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–1405.

5. Taylor F., Huffman M. D., Macedo A. F., Moore T. H., Burke M., Davey Smith G. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.

6. Kristensen M. L., Christensen P. M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*. 2015;5:e007118.

7. Ray W. A. Observational studies of drugs and mortality. *NEJM*. 2005;353:2319–2321.

8. Keys A., Menotti A., Aravanis C., Blackburn H., Djordjevic B. S., Buzina R. et al. The seven countries study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13:141–154.

9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.

10. Jha P., Ramasundarahettige C., Landsman V., Rostron B., Thun M., Anderson R. N. et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *NEJM*. 2013;368:341–350.

11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389.

12. Stone N. J., Robinson J. G., Lichtenstein A. H., Bairey Merz C. N., Blum C. B., Eckel R. H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–2934.

13. Neaton J. D., Blackburn H., Jacobs D., Kuller L., Lee D.-J., Sherwin R. et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Arch Intern Med*. 1992;152:1490–1500.

14. Kristensen M. L., Christensen P. M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*. 2015;5:e007118.

15. 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. *NEJM*. 1998;339:1349–1357.

16. Sacks F. M., Pfeffer M. A., Moye L. A., Rouleau J. L., Rutherford J. D., Cole T. G. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *NEJM*. 1996;335:1001–1009.

17. Koren M. J., Hunninghake D. B., 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;44:1772–1779.

18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.

19. Bulbulia R., Bowman L., Wallendszus K., Parish S., Armitage J., Peto R. et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2013–2020.

20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2998–3007.

21. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H., Kitabatake A., Goto Y., Toyota T. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1155–1163.

22. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H., Genest J., Gotto A. M., Kastelein J. J. P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *NEJM*. 2008;359:2195–2207.

23. Shepherd J., Cobbe S. M., Ford I., Isles C. G., Lormer A. R., Macfarlane P. W. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *NEJM*. 1995; 333:1301–1307.