

ВРЕМЕННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ: НАУЧНЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования Минздрава России,
г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются современные подходы к анализу эффективности вмешательств в зависимости от времени, т.е. от продолжительности периода после начала их применения. Обсуждается роль анализа кривых Каплана-Мейера для оценки эффектов сравниваемых вмешательств в зависимости от времени. Рассматриваются различные варианты взаимного расположения кривых Каплана-Мейера в ходе выполнения исследования. Приводятся результаты недавно выполненного анализа, посвященного оценке продолжительности периода между началом приема статинов и развитием клинических преимуществ терапии. В том числе обсуждается возможность использования показателя продолжительности периода до развития преимуществ (ППРП) вмешательства и показателя продолжительности периода до развития вреда (ППРВ), обусловленного вмешательством, при принятии клинического решения об обоснованности выбора определенного метода лечения, в частности показателя ЧБНЛ. Приводятся мнения,

подчеркивающие важность оценки эффективности вмешательства с помощью абсолютного, а не относительного риска развития неблагоприятных клинических исходов. Рассматриваются клинические ситуации, в которых имеет особое значение продолжительность периода до развития клинического эффекта, в частности у больных с очень высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (например, после острого коронарного синдрома) и у больных, у которых в большинстве случаев ограничена продолжительность жизни. Подчеркивается роль применения аторвастатина в клинических ситуациях, при которых имеет значение более раннее достижение клинических преимуществ гиплипидемической терапии. Приводятся данные о роли применения статинов, в частности аторвастатина, в ранние сроки после развития острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: временные факторы, кривые Каплана-Мейера, аторвастатин, сердечно-сосудистые заболевания.

Сведения об авторах:

Гиляревский
Сергей Руджерович

д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, E-mail: sgilarevsky@rambler.ru, тел. +7(495)945-70-90

✉ sgilarevsky@rambler.ru

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Временные факторы, влияющие на эффективность и переносимость применения статинов: научные и практические аспекты. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:62-68 [Trans. into Eng. ed.: Giliarevskii S.R. Time-dependent factors of effectiveness and tolerability of statins: scientific and practical aspects. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:70-75]

Анализ кривых Каплана-Мейера как подход к оценке эффективности терапии

Современная эффективная клиническая практика во многом зависит не только от клинического опыта врача, но и от навыков поиска и оценки доказательной информации, позволяющей выбрать оптимальную тактику лечения. Такая тактика может быть определена только в ходе выполнения достаточно крупных и хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Анализ кривых выживаемости, построенных с использованием метода Каплана-Мейера, стал одним из основных подходов к оценке

частоты развития неблагоприятных исходов в современных клинических исследованиях.

Может быть несколько вариантов «поведения» таких кривых [1]. Такие кривые могут не расходиться в течение всего периода исследования (рисунок 1А), что будет свидетельствовать об отсутствии различий между эффективностью и/или безопасностью сравниваемых вмешательств. Такие кривые могут расходиться, что будет указывать на различие между группами по эффективности и/или безопасности. Причем в таких случаях может быть несколько вариантов. После раннего расхождения такие кривые могут продолжать расходиться (рисунок 1Б) или могут идти параллельно (рисунок 1В). Если вмешательство со-

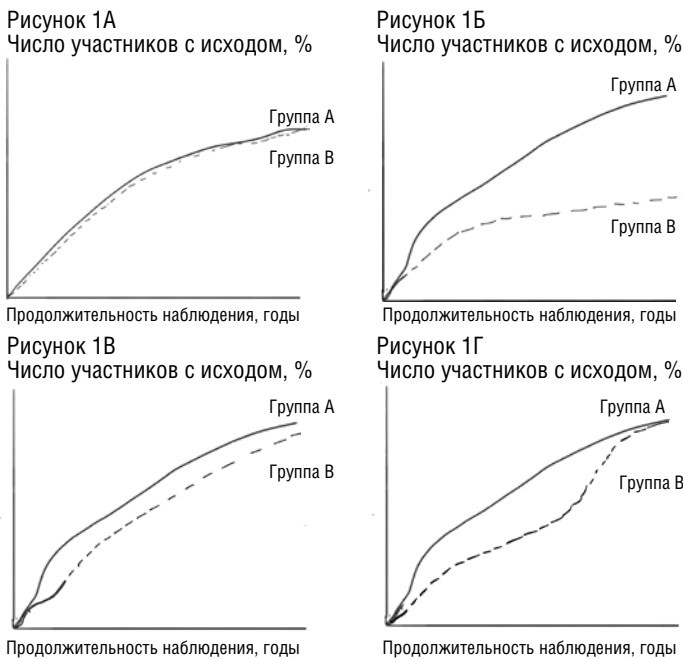


Рисунок 1. Варианты взаимного расположения кривых Каплана–Мейера в ходе выполнения клинического исследования

проводяется увеличением риска развития неблагоприятных исходов в ранние сроки после вмешательства (например, увеличение риска развития инсульта в ранние сроки после коронарного шунтирования), то в последующем, после раннего расхождения кривых, они будут сходиться. Такая ситуация может быть и при наличии преимуществ вмешательства, которое со временем утрачивается (рисунок 1Г). Например, при включении в исследование очень тяжелых больных, на каком-то этапе наблюдения такое схождение кривых выживаемости становится практически неизбежным [2].

Напомним, что в 1958 г. Эдвард Каплан и Пауль Мейер опубликовали статью [3], в которой рассматривался подход к анализу незавершенных наблюдений. В последующем кривые Каплана-Мейера и расчет данных о выживаемости стал стандартным подходом к оценке различий по продолжительности периода до развития определенного клинического исхода (times-to-event), особенно в тех случаях, когда не все участники исследования продолжают наблюдаться до окончания исследования. Кривые «выживаемости» не оценивают актуарную выживаемость (т.е. частоту развития смертельных исходов в целом), но отражают продолжительность периода до развития любого изучаемого клинического исхода (не только

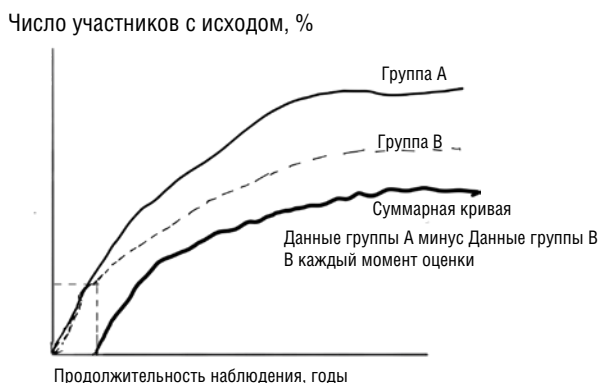


Рисунок 2. Пример построения суммарной кривой для определения момента начала эффекта вмешательства (с помощью вычитания из данных группы сравнения данных для группы вмешательства)

смерти от всех или определенных причин, но и таких исходов, как, например, инфаркта миокарда или инсульта).

При анализе кривых Каплана-Мейера особый интерес представляет момент, когда кривые начинают расходиться. Считается, что продолжительность периода от начала наблюдения до этого момента соответствует продолжительности периода до развития преимуществ (ППРП) изучаемого вмешательства по сравнению с контролем. В литературе, опубликованной на английском языке, такой термин обозначают, как «time to benefit» (ТТВ). Точнее под термином ППРП понимают продолжительность периода до выявления преимуществ изучаемого вмешательства по сравнению с контролем [4]. Сходно для момента, с которого начинают выявляться вредные последствия изучаемого вмешательства по сравнению с контролем, носит название продолжительность периода до развития вреда — ППРВ («time to harm» – ТТН) в группе изучаемого вмешательства по сравнению с контролем [4].

Эксперты выделяют 3 причины, по которым оценка таких временных показателей (ППРП и/или ППРВ) может быть полезной [5]. Во-первых, такие показатели могут предоставлять информацию о наиболее вероятных механизмах действия определенного метода лечения. Например, если применение гиполипидемического препарата, применяемого для снижения концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), приводит к снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до выявления статистически значимого снижения концентрации ХС ЛПНП, можно предположить, что механизм действия препарата обусловлен не только снижением уровня липидов в крови, но и другими, так называемыми плейотропными, эффектами [6].

Во-вторых, показатель ППРП может быть важным ориентиром при решении вопроса об обоснованности и сроках прекращения клинического исследования в связи невозможностью выявить различия между эффективностью сравниваемых вмешательств [7]. Следует напомнить, что в ходе выполнения 3 крупных РКИ по сравнительной оценке гиполипидемических препаратов по сравнению с плацебо (правастатина по 40 мг в исследовании CARE — Cholesterol and Recurrent Events [8]; гемфиброзила по 1200 мг в сутки в исследовании VA-HIT — Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial [9] и исследования HOPE-3 — Heart Outcomes Prevention Evaluation 3 [10]) кривые Каплана-Мейера, отражающие выживаемость без изучаемых клинических исходов, не расходились в течение 2-3 лет, но в целом в ходе дальнейшего наблюдения были отмечены статистически значимые положительные эффекты приема таких гиполипидемических средств по сравнению с плацебо. Так что иногда требуется терпение для того, чтобы дождаться клинического эффекта исследуемого препарата.

В-третьих, считается, что показатель ППРП и/или ППРВ и их соотношение можно учитывать при решении вопроса о применении определенного вмешательства у больных пожилого возраста, у которых имеется много сопутствующих заболеваний и ограниченная продолжительность жизни [4]. В таких случаях лечение будет бесполезно, если ППРП будет превышать предполагаемую продолжительность жизни больного. Например, профилактика развития осложнений ССЗ за счет приема аспирина начинается в течение первых 5 лет после начала применения и сохраняется в течение всего периода терапии [11]. В то же время профилактика развития рака прямой и толстой кишки достигается через 5-10 лет

после начала ежедневного приема, но, учитывая длительный латентный период, для выявления преимуществ может потребоваться 10-20 лет. В таких случаях у лиц пожилого возраста с относительно небольшой предполагаемой продолжительностью жизни преимущества приема аспирина могут быть недостаточными вследствие большой ППРП. В то же время, ППРВ вследствие увеличения риска кровотечений может быть небольшой. Предлагалось использовать ППРП для определения приоритетов при назначении лекарственной терапии у лиц пожилого возраста с большим числом сопутствующих заболеваний, у которых часто имеется полифармакотерапия [12-14].

Показатель продолжительности периода до развития преимуществ в структуре подходов к оценке эффективности вмешательств

Современные методологические подходы к оценке эффектов терапии стали широко применяться с 60-х годы XX века. Были усовершенствованы и приняты статистические методы, которые позволяли выявлять преимущества и/или недостатки применения препаратов для лечения и профилактики ССЗ, которые были установлены в ходе выполнения крупных РКИ. Стандартными подходами к подтверждению преимуществ применения определенных вмешательств стали снижение относительного риска (СОР) и статистическая значимость [15]. Позднее при выполнении анализа данных, полученных в контролируемых исследованиях лекарственных препаратов, стали включать данные о размере наблюдаемого эффекта, т.е. указание в первую очередь снижения абсолютного риска (САР), а не СОР, а также рекомендовали рассчитывать показатель ЧБНЛ (числа больных, которых необходимо лечить определенным препаратом в течение определенного периода для предотвращения 1 неблагоприятного исхода). В литературе, опубликованной на английском языке, такой показатель обозначают как NNT («number needed to treat»). Показатель ЧБНЛ реципрокно отражает САР [16]. Показатель ЧБНЛ должен быть указан для определенного периода, но основное внимание обращают на выраженность эффекта, а не на продолжительность периода, в течение которого был такой эффект. Показатель ППРП связан с показателем ЧБНЛ, но в большей степени отражает вероятность реализации установленных, статистически значимых и клинически значимых положительных (или отрицательных) эффектов в течение периода, который можно соотнести с оставшейся продолжительностью жизни больного.

Очевидно, что показатель ППРП может иметь значение при оценке эффективности вмешательства у пациентов 2 групп: 1) у лиц с очень высоким риском развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, включая больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и/или лиц, имеющих 10-летний расчетный риск развития инфаркта миокарда или инсульта более 20%; 2) у лиц очень пожилого возраста, у которых имеется ограниченная продолжительность жизни.

Что касается лиц очень пожилого возраста, то необходимость оценки показателя ППРП касается случаев назначения статинов с целью первичной профилактики, так как с целью вторичной профилактики статины применяют независимо от возраста и предполагаемой продолжительности жизни. Учитывая противоречивые мнения по поводу применения статинов в такой ситуации, остановимся несколько подробнее на проблеме использования статинов у лиц такой возрастной категории с целью первичной профилактики.

Применение статинов с целью первичной профилактики у лиц пожилого и очень пожилого возраста

В целом в мире существенно увеличивается доля лиц старше 65 лет [17]. У лиц 65 лет предполагаемая продолжительность жизни в экономически развитых странах составляет >20 лет у женщин и >17 лет у мужчин [18]. Распространенность КБС в США к 2030 г. увеличится на 40% (~5 млн. человек) только за счет изменения демографии. Это приведет к увеличению прямых затрат на 198% (~\$70 млрд.). Такие данные должны служить основанием для увеличения доли здоровых лиц пожилого возраста [19, 20]. В настоящее время клинические рекомендации по применению статинов с целью первичной профилактики в целом не основаны на строгих научных доказательствах, но в большинстве из них с классом рекомендаций I или IIa считается обоснованным использование препаратов, относящихся к такому классу, у большинства лиц 65 лет [21-25]. Следует отметить, что клинические рекомендации существенно варьируют по предоставлению тактики оценки риска развития осложнений ССЗ у лиц старше 65 лет, результаты которой могут стать основанием для применения статинов с целью первичной профилактики. Так, в европейских рекомендациях возможность оценки риска ограничена возрастом 65 лет, в американских — 75 годами и в рекомендациях, принятых в Соединенном Королевстве — 85 годами.

Более определенный ответ на вопрос о тактике применения статинов с целью первичной профилактики у лиц пожилого возраста может быть получен в ходе выполнения крупного (n=18 000) РКИ STAREE (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly). Цель данного исследования состоит в проверке гипотезы о том, приведет ли прием статина по сравнению с плацебо к увеличению выживаемости в целом и выживаемости без инвалидности у здоровых лиц пожилого возраста (70 лет и старше). Окончание исследования предполагается в декабре 2022 г. В любом случае, в целом большинство экспертов согласны в необходимости использования статинов с целью первичной профилактики у многих очень пожилых лиц. И в такой ситуации данные о ППРП могут играть роль в выборе статина в связи с необходимостью более быстрого достижения эффекта в таких случаях из-за ограниченной продолжительности жизни у очень пожилых лиц.

Продолжительность периода до развития преимуществ в исследованиях гиполипидемических препаратов

К настоящему моменту выполнено более 20 крупных рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований по оценке эффективности применения статинов; причем в большинстве из них отмечена статистически значимая эффективность, оцениваемая по основному показателю частоты развития неблагоприятных исходов. В некоторых из таких РКИ эффекты приема статина сравнивали с плацебо [8, 26-38], а в других сравнивали эффективность применения разных статинов или разных доз статинов одного и того же статина [39-41]. Кроме того, были выполнены исследования, подтверждающие эффективность применения гиполипидемических препаратов, которые относятся к другим классам (холестирамин, гемфиброзил, эзетимиб, эволокумаб алирокумаб и анацетрапид) [9, 42-47].

В ходе выполнения анализа, результаты которого недавно были опубликованы, показатель ППРП оценивали при визуальной оценке кривых Каплана-Мейера, отражающих частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основные

показатели, которые были получены в РКИ гиполипидемических препаратов [5]. В целом в 24 РКИ ППРП варьировала между 1 и 36 мес. (в среднем 13,1 мес.); причем в РКИ по сравнительной оценке статинов с плацебо (n=14) средняя ППРП составляла 11,1 мес., а во всех РКИ статинов в целом (n=17) 10,3 мес. В РКИ по оценке эффектов других гиполипидемических препаратов средняя ППРП достигала 20 мес. (n=7). Следует отметить, что в обоих исследованиях (EINSTEIN и ODYSSEY) по оценке эффектов применения ингибиторов фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 — PCSK9) ППРП составляло 12 мес. [45, 46].

В ходе выполнения анализа кривых Каплана-Мейера для основного показателя для каждого РКИ строили суммарную кривую с помощью вычитания из данных группы сравнения данных для группы вмешательства (рис. 2). Точка пересечения суммарной кривой с осью X (осью абсцисс), отражающей продолжительность периода наблюдения в ходе исследований, соответствовала точке достижения ППРП для каждого РКИ. Естественно, что такой анализ позволял рассчитать лишь приближение к ППРП, так как в него включали кривые Каплана-Мейера, построенные для отдельных исследований в целом, но не индивидуальные данные об участниках исследований. С целью уменьшения искажений в анализ было включено только 15 из 24 РКИ.

По мнению авторов анализа [5], на выявленные различия по ППРП могло повлиять несколько факторов, включая такие как: 1) число развившихся неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, которое зависит как от объема выборки, так и от частоты развития неблагоприятных исходов; 2) исходная концентрация ХС ЛПНП; 3) выраженность снижения ХС ЛПНП; 4) показания к применению статинов (например, такие, как первичная профилактика ССЗ, коронарная болезнь сердца (КБС) со стабильным течением; вторичная профилактика после перенесенного ОКС); 5) особенность применяемого препарата (статины или гиполипидемические средства, отличные от статинов).

Очевидно, что преимущества в группе лечения не проявятся до тех пор, пока не разовьется хотя бы несколько неблагоприятных исходов. Число неблагоприятных исходов зависит от числа больных, у которых имеется риск развития изучаемого исхода (объем выборки) и частоты развития такого исхода. Например, в ходе выполнения исследования, в котором разовьется 200 исходов в течение первых 6 мес., имеется более высокая вероятность раннего выявления преимуществ по сравнению с исследованием, в котором за такой же период разовьется только 20 исходов.

С другой стороны, можно предполагать, что имеется связь между выраженностью снижения концентрации ХС ЛПНП и степенью снижения риска развития осложнений ССЗ. В ходе выполнения анализа результатов РКИ статинов было установлено, что снижение уровня ХС ЛПНП в крови на каждый 1 ммоль/л соответствует СОР развития осложнений ССЗ на 22% [48]. В ходе выполнения исследований статинов по сравнению с исследованиями гиполипидемических препаратов, не относящихся к классу статинов, при снижении концентрации ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л в течение первого года СОР осложнений ССЗ составляло 9%, а в последующие годы – на 22-28% [48]. В целом можно предполагать, что чем более выражено снижение числа неблагоприятных исходов, тем меньше будет ППРП. Однако результаты анализа графиков свидетельствовали о слабой связи между такими

показателями [5].

Исходную концентрацию ХС ЛПНП также теоретически можно рассматривать как фактор, влияющий на ППРП. Для каждого определенного относительного снижения концентрации ХС ЛПНП в процентах абсолютное снижение уровня ХС ЛПНП будет увеличиваться с увеличением исходной концентрации ХС ЛПНП, т.е. более высокий исходный уровень ХС ЛПНП будет сопровождаться более выраженным его абсолютным снижением. Очень высокий исходный уровень ХС ЛПНП отмечался в исследовании LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) [42] и исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [26]. Однако ни в одном из них ППРП не был особенно коротким. После получения результатов исследования 4S по этическим соображениям стали считать нецелесообразным оставлять без лечения больных с таким высоким уровнем ХС ЛПНП. Учитывая, что оба указанных исследования завершились с положительным результатом, можно считать, что ППРП не связан с исходным ХС ЛПНП.

Характеристики участников исследования, вероятно, могут влиять на ППРП. В когорте больных с ОКС частота развития неблагоприятных исходов существенно выше по сравнению с когортой больных со стабильным течением КБС. Более высокая частота таких исходов в ранние сроки после рандомизации могла бы быть прогностическим фактором меньшей ППРП.

Применение статинов может оказывать положительные эффекты в ранние сроки после начала их приема за счет положительного влияния на несколько патофизиологических звеньев заболевания у больных с ОКС, включая такие, как дисфункция эндотелия, воспаление, реактивность тромбоцитов и повышенная свертываемость крови [6, 49]. Распространено мнение о том, что прием статинов у таких больных оказывает положительное влияние на риск развития осложнений ССЗ в ранние сроки после начала их применения именно за счет таких механизмов. В связи с этим следует напомнить, что в ходе выполнения крупного РКИ IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [44] по оценке эффективности добавления эзетимиба по сравнению с плацебо к симвастатину у больных, недавно перенесших ОКС, ППРП не была короткой, т.е. применение гиполипидемического препарата, не относящегося к классу статинов, не сопровождалось более ранним началом клинического эффекта. Известно, что в отсутствие ОКС ППРП была сходной у лиц без установленного диагноза КБС и у больных со стабильным течением КБС. В ходе выполнения исследований статинов с целью первичной профилактики ППРП варьировало в очень широком диапазоне от 1 до 30 мес. [33, 35].

Ну и наконец, наиболее сложный и важный вопрос: зависит ли ППРП от того, какой конкретно препарат применяется для снижения концентрации ХС ЛПНП? Имеющиеся доказательные данные позволяют предположить о правомочности гипотезы о влиянии приема конкретного статина на ППРП.

Результаты анализа, выполненного P.J. Barter и D.D. Waters [5], свидетельствуют о том, что в целом в 17 РКИ статинов ППРП в среднем составляла 10,3 мес., в то время как в 7 РКИ гиполипидемических препаратов, относящихся к другим классам, она в среднем достигала 20 мес. Результаты отдельного анализа РКИ, в которых изучались разные статины, указывали на то, что при применении аторвастатина ППРП была меньше по сравнению с использованием других статинов. В ходе выполнения 6 РКИ по оценке эффективности применения аторвастатина ППРП в среднем составляла

лишь 4,75 мес., в то время как в 11 РКИ по оценке эффекта других статинов ППРП достигала в среднем 13,4 мес.

Почему прием аторвастатина мог сопровождаться меньшей ППРП? Ранее возможные факторы, определяющие снижение ППРП, указывались в данной статье. Имеются данные о том, что при метаболизме аторвастатина образуются активные метаболиты, которые действуют как антиоксиданты и оказывают благоприятное влияние на липопротеины [50-52]. Наличие сопоставимых по таким эффектам метаболитов не отмечено [5]. В частности имеются данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что только активные метаболиты аторвастатина специфически подавляют окисление мелких плотных частиц ХС ЛПНП [51].

Следует отметить, что обсуждаемый анализ имеет ряд ограничений. В частности в момент расхождения кривых Капана-Мейера различия между группами в большинстве случаев не достигали уровня статистической значимости и, за одним исключением [6], авторы включенных в анализ РКИ не рассчитывали, в какой момент различия между группами становились статистически значимыми. Причем нужно помнить о том, что при выявлении статистической значимости различий между группами исследование могло прекращаться досрочно [30, 33]. Кроме того, определение точки расхождения могло, по крайней мере, отчасти определяться субъективными факторами и изменяться в зависимости от графического представления результатов РКИ. В частности, при представлении на графике преимущественно интересующей области возможного расхождения кривых изменялись результаты установления точки расхождения кривых [44].

Следует также отметить, что показатель ППРП нельзя считать единственным показателем эффективности исследуемого препарата, так как большое значение имеет и продолжительность сохранения достигнутого эффекта. Установлено, что применение статинов сопровождается продолжением увеличения эффекта даже после прекращения исследования, которое отмечалось даже спустя 20 лет после рандомизации [53]. Однако такая закономерность отмечается не для всех препаратов, применяемых для лечения ССЗ. Например, преимущества применения β -блокаторов после перенесенного инфаркта миокарда в отсутствие сердечной недостаточности представляется сомнительной [54].

Доказательные данные, свидетельствующие о важности достижения раннего эффекта статинов у больных с острым коронарным синдромом

Необходимость достижения быстрого эффекта статинов у больных с ОКС можно проиллюстрировать данными, полученными в ходе выполнения исследований, результаты которых подтверждают быструю стабилизацию атеросклеротической бляшки после применения интенсивных режимов приема статинов. К таким исследованиям можно отнести РКИ EASY-FIT [55] и ESCORT [56]. В ходе выполнения данных исследований с помощью оптической когерентной томографии было установлено, что применение более интенсивного режима приема статина по сравнению с менее интенсивным у больных с нестабильной стенокардией приводит к увеличению толщины покрышки атеросклеротической бляшки, что указывает на более выраженную ее стабилизацию.

Очевидно, что наиболее изученным статином у больных с ОКС остается аторвастатин, эффективность которого была подтверждена в ходе выполнения исследования MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering)

[28] и особенно исследования PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [39]. Применение аторвастатина по 80 мг в сутки у больных с ОКС по этой причине остается «золотым стандартом» гиполипидемической терапии в такой ситуации.

Нельзя точно ответить на вопрос, могут ли более выраженные плейотропные эффекты аторвастатина обуславливать, по крайней мере, отчасти меньшую по сравнению с приемом других статинов ППРП в ходе выполнения РКИ. Однако можно предполагать, что именно плейотропные эффекты связаны с более ранним влиянием на прогноз. Установлено, что у больных, недавно перенесших ОКС, отмечается более высокая экспрессия матриксной металлопротеиназы (ММП) 1-го типа мембран, которая считается важным фактором дестабилизации АБ [57, 58].

В ходе выполнения небольшого РКИ, включавшего 83 больных с ОКС, были получены данные о том, что прием аторвастатина по сравнению с розувастатином приводил к статистически значимому снижению ММП мембран 1-го типа и ММП 9-го типа, несмотря на одинаковое снижение концентрации ХС ЛПНП [59]. Результаты такого исследования позволяют предполагать, что аторвастатин оказывает дополнительное действие, направленное на стабилизацию АБ, которое зависит не только от влияния на уровень ХС ЛПНП в крови, а также, что статины могут различаться по выраженности плейотропных эффектов. Учитывая результаты достаточно крупного недавно завершившегося исследования SECURE-PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization), можно предполагать, что для клинической реализации эффектов раннего начала использования высокой дозы аторвастатина при ОКС требуется более 30 дней [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, недавно выполненный анализ позволил получить данные о том, что ППРП при применении статинов, по данным РКИ, варьирует в достаточно широком диапазоне. В то же время можно предполагать отсутствие статистически значимой связи между ППРП и исходной концентрацией ХС ЛПНП или выраженностью ее снижения за счет приема статинов. Кроме того, в исследованиях, включавших больных с ОКС, отмечалось раннее развитие клинического эффекта вследствие преимуществ приема статинов, не связанных только с влиянием на уровень ХС ЛПНП в крови. В целом ППРП при использовании статинов была меньше, чем при применении гиполипидемических препаратов, не относящихся к классу статинов. Причем ППРП была меньше при приеме аторвастатина (препарат Липримар, производимый компанией Пфайзер) по сравнению с применением других статинов. В то же время в ходе выполнения РКИ новых гиполипидемических препаратов преимущества терапии могут начать выявляться раньше, чем через 1-2 года после начала терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malkin C.J., Channer K.S. Life-saving or life-prolonging? Interpreting trial data and survival curves for patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:143—148.
2. Swedberg K., Kjeksus J., Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136—139.
3. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from

- incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53:457—481.
4. Holmes H.M., Min L.C., Yee M., et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013;30:655—666. doi: 10.1007/s40266-013-0095-7.
 5. Barter P.J., Waters D.D. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2018 Apr 21. doi: 10.1016/j.jacl.2018.04.006. [Epub ahead of print]
 6. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405—1410.
 7. Hart R.G., Sharma M., Mundl H., et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191—2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686].
 8. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moya L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Trial investigators. N Engl J Med* 1996;335:1001—1009.
 9. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410—418.
 10. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032—2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
 11. Bibbins-Domingo K.; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836—845. doi: 10.7326/M16-0577.
 12. Holmes H.M., Hayley D.C., Alexander G.C., Sachs G.A. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Archives of internal medicine*. 2006;166:605—609.
 13. Scott I.A., Gray L.C., Martin J.H., Mitchell C.A. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am J Medicine* 2012;125:529—537. e4.
 14. Stevenson J., Abernethy A.P., Miller C., Currow D.C. Managing comorbidities in patients at the end of life. *BMJ (Clinical research ed)* 2004;329:909—912.
 15. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. *The Standards of Reporting Trials Group. JAMA* 1994;272:1926—1931.
 16. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Annals of Internal Medicine* 2010;152:726—732.
 17. Fuster V. Changing demographics: a new approach to global health care due to the aging population. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3002—3005.
 18. Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D., et al. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet* 2017;389:1323—1335.
 19. Odden M.C., Coxson P.G., Moran A., et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med* 2011;124:827—833. e5.
 20. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933—944.
 21. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889—2934.
 22. National Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* July 2014.
 23. Anderson T.J., Gre goire J., Pearson G.J., et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263—1282.
 24. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 316:1997—2007.
 25. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999—3058.
 26. 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.
 27. 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. *N Engl J Med* 2008;359:2195—2207.
 28. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *The MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA* 2001;285:1711—1718.
 29. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1711—1718.
 30. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685—696.
 31. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7—22.
 32. Downs J.R., Clearfield M., Weiss S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *Results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA* 1998;279:1615—1622.
 33. Sever P.S., Dalho f B., Poulter N.R., 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149—1158.
 34. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart 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.
 35. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021—2031.
 36. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in

- elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623—1630.
37. 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;368:1155—1163.
38. Baigent C., Landray M.J., Reith C., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181—2192.
39. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495—1504.
40. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425—1435.
41. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J.P., et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437—2445.
42. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA* 1984;251:35—64.
43. Frick M.H., Elo O., Haapa K., et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237—1245.
44. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387—2397.
45. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713—1722.
46. Steg P.G. ODYSSEY Outcomes trial, presented March 10, 2018, at the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions, <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acsc-2018>, accessed April 6, 2018.
47. The HPS3/TIMI55—REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217—1227.
48. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532—2561.
49. Waters D.D. Cholesterol lowering: should it continue to be the last thing we do? *Circulation* 1999;99:3215—3217.
50. Mason R.P., Walter M.F., Day C.A., et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 2006;281:9337—9345.
51. Jacob R.F., Walter M.F., Self-Medlin Y., et al. Atorvastatin active metabolite inhibits oxidative modification of small dense low-density lipoprotein. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:160—166.
52. Mason R.P., Sherratt S.C.R., Jacob R.F. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB-containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016;68:33—40.
53. Ford I., Murray H., McCowan C., Packard C.J. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy. 20-year follow-up of West of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2016;133:1073—1080.
54. Waters D.D., Bangalore S. The evolution of myocardial infarction: when the truths we hold to be self-evident no longer have evidence. *Can J Cardiol* 2017;33:1209—1211.
55. Komukai K., Kubo T., Kitabata H., et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2207—2217. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.045.
56. Nishiguchi T., Kubo T., Tanimoto T., et al. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:829—838. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.011.
57. Ogita M., Miyauchi K., Morimoto T., et al. Association between circulating matrix metalloproteinase levels and coronary plaque regression after acute coronary syndrome—subanalysis of the JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis* 2013;226:275—280. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.063.
58. Ylä-Herttuala S., Bentzon J.F., Daemen M., et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. *Thromb Haemost* 2011;106:1—19. doi: 10.1160/TH10-12-0784.
59. Uzui H., Nakano A., Mitsuke Y, et al. Comparison of lipophilic and hydrophilic statins on atheroma stabilizing effects in hypercholesterolemic patients. Presented at: European Society of Cardiology Congress 2010. August 28—September 1, 2010; Stockholm, Sweden. Abstract P5565.
60. Berwanger O., Santucci E.V., de Barros e Silva P.G.M., et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:1331—1340. doi: 10.1001/jama.2018.2444.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

Принята к публикации: 25.08.2018



VII ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**УЗБЕКИСТАН
17-18 МАЯ 2019 ГОДА**

**ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 ФЕВРАЛЯ 2019 Г.**

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



TIME-DEPENDENT FACTORS OF EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF STATINS: SCIENTIFIC AND PRACTICAL ASPECTS

Federal state-funded educational institution of Additional Professional Education Russian medical academy of continuous professional education Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The article considers modern approaches to analyzing the effectiveness of interventions in relation to time, that is, the length of the period after the beginning of their application. The role of the analysis of the Kaplan-Meier curves for the evaluation of the effects of compared interventions depending on the time is discussed. Various options of the relative layout of the Kaplan-Meier curves in the course of the study are examined. The results of a recent analysis of the duration of the period between the onset of statin use and the development of clinical benefits of therapy are presented. In particular, the possibility of using the TTB indicator of intervention and TTH indicator, caused by the intervention, is discussed in making a clinical decision about the validity of the choice of a particular treatment method, in particular the indicator of number of patients

who need to be treated with a particular drug. Opinions that emphasize the importance of evaluating the effectiveness of interventions with absolute rather than relative risk of adverse clinical outcomes are mentioned. Clinical situations in which the duration of the TTB is of particular importance, in particular, in patients with a very high risk of developing complications of cardiovascular diseases (for example, after an acute coronary syndrome) and in patients who in most cases have limited life expectancy are considered. The role of atorvastatin in clinical situations is emphasized, in which the earlier achievement of the clinical advantages of lipid-lowering therapy is important. Data on the role of statins, in particular atorvastatin, are given in the early stages after the development of acute coronary syndrome.

Key words: *time factors, Kaplan-Meier curves, atorvastatin, cardiovascular diseases.*

Information about authors:

Giliarevskii S.R.

MD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Federal state-funded educational institution of Additional Professional Education Russian medical academy of continuous professional education Ministry of Health of Russia Legal address: Barrikadnaya Str., 2/1, Building 1, Moscow, Russia, 123242; E-mail: sgilarevsky@rambler.ru, Tel. +7(495)945-70-90

✉ sgilarevsky@rambler.ru

For citation: Гиляревский С.Р. Временные факторы, влияющие на эффективность и переносимость применения статинов: научные и практические аспекты. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Сентябрь 20; 3:62-68 [Trans. into Eng. ed.: Giliarevskii S.R. Time-dependent factors of effectiveness and tolerability of statins: scientific and practical aspects. Eurasian cardiological journal. 2018, September 20; 3:70-75]

Analysis of the Kaplan-Meier curves as an approach to assessing the effectiveness of therapy

Modern effective clinical practice largely depends not only on the clinical experience of the physician, but also on the skills of searching and evaluating the evidence-based information that allows to choose the optimal treatment strategy. Such tactics can be determined only in the course of large and well-planned randomized clinical trials (RCTs). Analysis of the survival curves constructed using the Kaplan-Meier method has become one of the main approaches to assessing the incidence of adverse outcomes in modern clinical trials.

There may be several variants of the "behavior" of such curves [1]. Such curves may not diverge throughout the study period (Figure 1A), indicating that there is no difference between the efficacy and / or safety of the interventions compared. Such curves may diverge, which will indicate a difference between the

groups for effectiveness and / or safety. Moreover, in such cases there may be several options. After an early discrepancy, such curves may continue to diverge (Figure 1B) or may go in parallel (Figure 1C). If the intervention is accompanied by an increased risk of developing adverse outcomes at an earlier stage after the intervention (for example, an increased risk of stroke in the early period after coronary bypass surgery), then in the future, after the early divergence of the curves, they will converge. Such situation can be also with the advantages of intervention, which eventually loses (Figure 1D). For example, when very serious patients are included in the study at some stage of the observation, this convergence of the survival curves becomes almost inevitable [2].

Recall that in 1958 Edward Kaplan and Paul Meyer published an article [3], which considered the approach to the analysis of incomplete observations. Subsequently, the Kaplan-Meier curves and the calculation of survival data became the standard approach to assessing differences in the duration of the period before

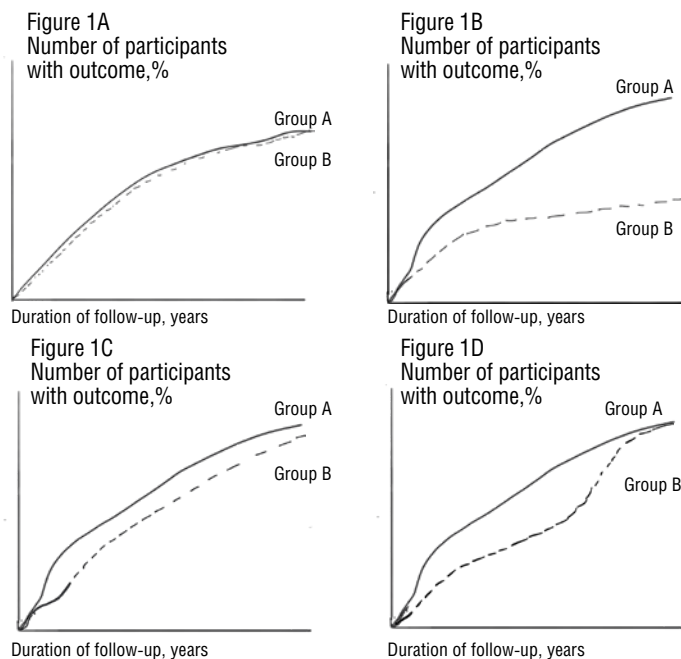


Figure 1. Embodiments mutual arrangement Kaplan-Meier curves in the course of clinical studies

the development of a certain clinical outcome (times-to-event), especially in cases where not all participants in the study continue to be observed until the end of the study. Survival curves do not evaluate actuarial survival (the incidence of fatal outcome in general), but reflect the length of the period before the development of any clinical outcome studied (not only death from all or certain causes, but also outcomes such as, for example, myocardial infarction or stroke).

When analyzing the Kaplan-Meier curves, the moment when the curves begin to diverge is of special interest. It is believed that the duration of the period from the beginning of the observation to this point corresponds to the duration of the period before the development of the benefits of the intervention being studied in comparison with the control. In the literature published in English, such a term is referred to as "time to benefit" (TTB). More precisely, the term duration of the period before the development of benefits is understood as the duration of the period until the advantages of the intervention studied are revealed in comparison with the control [4]. Similarly, for the time from which the harmful effects of the intervention studied begin to be detected compared to the control, it is called the time to harm (TTH), in the intervention group compared to the control [4].

Experts identify three reasons why the assessment of such time-scores (TTB and / or TTH) can be useful [5]. First, such indicators

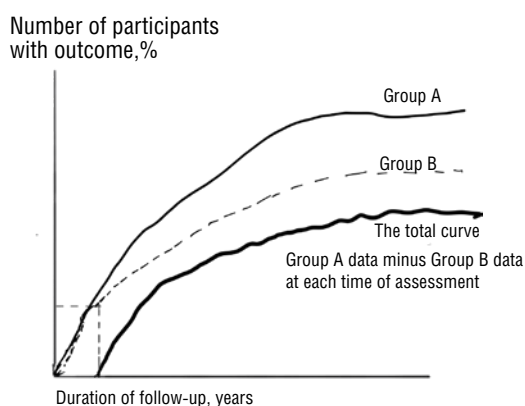


Figure 2. An example of constructing a summary curve for determining the moment of the beginning of the interference effect (by subtraction from the data of the comparison group for the intervention group)

can provide information on the most likely mechanisms of action of a particular treatment method. For example, if the use of a hypolipidemic drug used to lower the concentration of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (CS) leads to a reduction in the risk of cardiovascular disease complications before a statistically significant decrease in LDL cholesterol levels is detected, it can be assumed that the mechanism of action of the drug is due not only to a decrease in the level lipids in the blood, but also by other so-called pleiotropic effects [6].

Secondly, the PRRP indicator can be an important reference point in deciding the validity and timing of the termination of the clinical trial in connection with the impossibility of identifying differences between the effectiveness of the interventions being compared [7]. It should be noted that during implementation of three large randomized clinical trials for comparative evaluation of lipid-lowering drugs compared with placebo (pravastatin 40 mg in the study CARE Cholesterol and Recurrent Events [8]; gemfibrozil 1200 mg per day in the VA-HIT study - Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial [9] and the HOPE-3 study - Heart Outcomes Prevention Evaluation 3 [10]) Kaplan-Meier curves reflecting survival without the studied clinical outcomes did not diverge within 2-3 years, but on the whole, in the course of further observation, statistically significant positive effects of taking such lipid-lowering drugs were compared with placebo. So, sometimes it takes patience to wait for the clinical effect of the tested drug.

Thirdly, it is believed that the TTB and / or TTH and their ratio can be taken into account when deciding on the use of certain interventions in elderly patients who have many concomitant diseases and limited life expectancy [4]. In such cases, treatment will be useless if the TTB will exceed the estimated life expectancy of the patient. For example, the prevention of the development of cardiovascular complications by taking aspirin begins within the first 5 years after the and persists throughout the period of therapy [11]. At the same time, the prevention of the development of cancer of the rectum and large intestine is achieved 5-10 years after the start of the daily drug intake, but, given the long latency period, it may take 10-20 years to identify the benefits. In such cases, in elderly patients with a relatively small expected life expectancy, the benefits of taking aspirin may be inadequate due to large TTB. At the same time, TTH due to an increased risk of bleeding may be small. It was suggested to use TTB to determine the priorities for prescribing drug therapy in elderly patients with a large number of concomitant diseases, which often have polypharmacotherapy [12-14].

The indicator of the duration of the period before the development of advantages in the structure of approaches to assessing the effectiveness of interventions

Modern methodological approaches to assessing the effects of therapy have become widely used since the 60s of the twentieth century. Statistical methods were improved and adopted that allowed to identify the advantages and / or disadvantages of the use of drugs for the treatment and prevention of CVD that were established during the implementation of large randomized clinical trials. Standard approaches to confirming the benefits of using certain interventions have become relative risk reduction and statistical significance [15]. Later, when analyzing the data obtained in controlled drug studies, data on the observed effect proportion also began to be included, that is, the first indication of absolute risk reduction, rather than a relative risk reduction, and it is also recommended to calculate the indicator of the number of patients who need to be treated with

certain drugs for a certain period to prevent 1 adverse outcome. In the literature published in English, such indicator is called NNT ("number needed to treat"). The indicator of the number of patients who need to be treated with certain drugs for a certain period to prevent 1 adverse outcome reciprocally reflects a decrease in absolute risk [16]. The indicator of the number of patients who need to be treated with certain drugs for a certain period to prevent 1 adverse outcome should be indicated for a specific period, but focus on the severity of the effect, rather than on the length of the period during which such an effect was. TTB is associated with the indicator of the number of patients who need to be treated with certain drugs for a certain period to prevent 1 adverse outcome, but more reflect the likelihood of achieving established, statistically and clinically significant positive (or negative) effects over a period that can be correlated with the remaining life expectancy of the patient.

Obviously, the TTB indicator can be significant in assessing the effectiveness of intervention in patients in 2 groups: 1) in persons with a very high risk of CVD complications due to atherosclerosis, including patients with acute coronary syndrome (ACS) and/or those with a 10-year calculated risk of developing a myocardial infarction or stroke of more than 20%; 2) in very elderly people, who have a limited life expectancy.

For very elderly people, the need to evaluate the TTB index relates to cases of statin administration for primary prevention, since for the purpose of secondary prevention, statins are used regardless of age and expected life expectancy. Given the conflicting views on the use of statins in such situation, let us dwell a little more on the problem of using statins in people of this age category for the purpose of primary prevention.

The use of statins for primary prevention in elderly and very elderly people

In general, the proportion of people older than 65 is significantly increasing in the world [17]. The estimated life expectancy in economically developed countries in 65 y.o. people is >20 years for women and >17 years for men [18]. The prevalence of coronary heart disease in the US by 2030 will increase by 40% (≈5 million people) only due to a change in demography. This will increase the direct costs by 198% (≈\$ 70 billion). Such data should serve as a basis for increasing the proportion of healthy elderly people [19, 20]. Currently, clinical recommendations for the use of statins for primary prevention in general are not based on scientific evidence, but in most of them, with the class of recommendations I or IIa, it is considered reasonable to use drugs belonging to this class in the majority of individuals of 65 y.o. [21-25]. It should be noted that clinical recommendations vary significantly in providing tactics for assessing the risk of complications of CVD in individuals over 65 y.o., the results of such tactic can be the basis for the use of statins for primary prevention. So in the European recommendations, the risk assessment option is limited to 65 y.o., in the American – to 75 y.o. and in the recommendations adopted in the United Kingdom – 85 y.o.

A more definitive answer to the question of the tactics of using statins for the purpose of primary prevention in elderly individuals can be obtained by performing a large $n = 18\ 000$ randomized clinical trial STAREE (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly). The purpose of this study is to test the hypothesis of whether taking a statin will lead to an increase in overall survival and survival without disability in healthy elderly compared with placebo (70 years and older). The end of the study is expected in December 2022. In any case, in general, most experts agree that statins should be used for primary prevention in elderly people. And in such situation, data on TTB can play a role in the choice of statin due to the need to achieve

a faster effect in such cases because of the limited life expectancy of very elderly people.

The duration of the period before the development of benefits in studies of hypocholesterolemic drugs

At present time, more than 20 large randomized controlled double-blind studies have been performed to evaluate the effectiveness of statin use; and in most of them a statistically significant efficiency was noted, assessing by the main indicator of the incidence of adverse outcomes. In some of these randomized clinical trials, the effects of taking statin were compared with placebo [8, 26-38], while in others, the effectiveness of using different statins or different doses of statins of the same type was compared [39-41]. In addition, studies were performed to confirm the effectiveness of the use of hypocholesterolemic drugs, which belong to other classes (cholestyramine, gemfibrozil, ezetimibe, evolocumab alirocumab and anacetrapide) [9, 42-47].

In the course of the analysis, the results of which were recently published, the TTB indicator was evaluated by visual assessment of Kaplan-Meier curves reflecting the frequency of adverse outcomes included in the main indicators that were obtained in the randomized clinical studies of lipid-lowering drugs [5]. In general, in 24 randomized clinical trials, TTB varied between 1 and 36 months (mean 13.1 months); in randomized clinical trials comparing placebo with statins ($n = 14$), the mean TTB was 11.1 months, and in all randomized clinical trials of statins as a whole ($n = 17$) – 10.3 months. In randomized clinical trials evaluating the effects of other hypocholesterolemic medications, mean TTB reached 20 months ($n = 7$). It should be noted that in both studies (EINSTEIN and ODYSSEY) in assessing the effects of using proprotein convertase subtilisin / kexin 9-PCSK9 enzyme inhibitors, the TTB was 12 months [45, 46].

During the analysis of the Kaplan-Meier curves for the main indicator, a summary curve was constructed for each randomized clinical trial by subtraction from the comparison group data the intervention group data (Figure 2). The point of intersection of the total curve with the X axis (the abscissa axis), reflecting the duration of the observation period during the studies, corresponded to the point of achievement of TTB for each randomized clinical trial. Such an analysis allowed to calculate only the approximation to the TTB, since it included the Kaplan-Meier curves constructed for individual studies as a whole, but not individual data on the participants in the studies. To reduce distortion, only 15 out of 24 randomized clinical trial were included in the analysis.

According to the authors of the analysis [5], the identified differences in the TTB could be affected by several factors, including such as: 1) the number of developed adverse outcomes included in the main indicator, which depends both on the size of the sample and the frequency of development of adverse outcomes; 2) the initial concentration of LDL cholesterol; 3) the severity of the decrease in LDL cholesterol; 4) indications for the use of statins (for example, such as primary prevention of CVD, coronary heart disease with a stable course, secondary prevention after acute coronary syndrome; 5) features of the drug used (statins or lipid-lowering drugs, different from statins).

Obviously, the benefits in the treatment group will not appear until at least several unfavorable outcomes develop. The number of adverse outcomes depends on the number of patients who have a risk of developing the outcome (sample size) and the frequency of development of such an outcome. For example, in the course of a study that will develop 200 outcomes during the first 6 months, there is a higher probability of early detection of benefits compared to a

study in which only 20 outcomes will develop over the same period.

On the other hand, it can be assumed that there is a correlation between the severity of LDL cholesterol lowering and the degree of risk reduction of CVD complications. During the analysis of the results of a randomized clinical study of statins, it was found that a decrease in the level of LDL cholesterol in the blood for every 1 mmol/l corresponds to a decrease in the relative risk of CVD complications by 22% [48]. In the course of performing statin studies, compared with studies of non-statin lipid-lowering drugs, with a decrease in LDL cholesterol concentration for every 1 mmol / L during the first year of reducing the relative risk, CVD complications were 9%, and in subsequent years by 22-28% [48]. In general, it can be assumed that the more pronounced the decrease in the number of unfavorable outcomes, the smaller will be the TTB. However, the results of the analysis of the diagram indicated a weak connection between such indicators [5].

The initial concentration of LDL cholesterol is also theoretically possible to be considered as a factor that influences on TTB. For each specific decrease in the concentration of LDL cholesterol in percentages, the absolute decrease in LDL cholesterol level will increase with an increase in the initial LDL cholesterol concentration, that is, a higher baseline LDL-C is accompanied by a more pronounced absolute LDL decrease. A very high baseline level of LDL cholesterol was noted in the LRC-CPPT trial (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) [42] and in the 4S study (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [26]. However, in none of them TTB was particularly short. After receiving the results of the 4S study for ethical reasons, it was considered inappropriate to leave untreated patients with such a high level of LDL cholesterol. Given that both of these studies completed with a positive result, we can consider that TTB is not associated with the initial LDL cholesterol.

The characteristics of the study participants are likely to affect the TTB. In a cohort of patients with acute coronary syndrome, the incidence of adverse outcomes is significantly higher than in a cohort of patients with a stable course of coronary heart disease. A higher frequency of such outcomes at an earlier stage after randomization could be a predictor of a smaller TTB.

The use of statins can have positive effects at an early stage after the beginning of their administration due to a positive effect on several pathophysiological links of the disease in patients with acute coronary syndrome, including such as endothelial dysfunction, inflammation, platelet reactivity, and increased blood coagulability [6, 49]. It is widely believed that the use of statins in such patients has a positive effect on the risk of developing of CVD complications in the early stage after the beginning of their use precisely because of such mechanisms. In this regard, it should be recalled that in the implementation of a large randomized clinical trial IMPROVE-IT (44) on the evaluation of the efficacy of the addition of ezetimibe compared with placebo to simvastatin in patients newly diagnosed with acute coronary syndrome, TTB was not short, that is, the use of a hypolipidemic drug not from statins class, was not accompanied by an earlier onset of the clinical effect. It is known that in the absence of acute coronary syndrome, TTB was similar in persons without an established diagnosis of coronary heart disease and in patients with a stable course of coronary heart disease. In the course of performing statin studies for primary prevention, TTB varied over a very wide range from 1 to 30 months [33, 35].

And finally, the most difficult and important question is: does the TTB depend on which particular drug is used to reduce the LDL cholesterol concentration? The available evidence data supports the hypothesis that taking particular statin effects the TTB.

The results of the analysis performed by P.J. Barter and D.D.

Waters [5] indicate that, overall, in 17 randomized clinical trials of statins, TTB was on average 10.3 months, while in 7 randomized clinical trials of lipid-lowering drugs belonging to other classes it was on the average 20 months. The results of a separate analysis of a randomized clinical trial in which different statins were studied indicated that, with atorvastatin, TTB was less compared with the use of other statins. In the course of 6 randomized clinical trials evaluating the efficacy of atorvastatin, TTB was an average of only 4.75 months, while 11 randomized clinical trials evaluating the effect of other statins had on average 13.4 months of TTB.

Why the administration of atorvastatin leads to smaller TTB? Previously, the possible factors that determine the decrease in TTB, were specified in this article. There is data that active metabolites are formed during the metabolism of atorvastatin, which act as antioxidants, and have a beneficial effect on lipoproteins [50-52]. The presence of comparable metabolites for such effects was not observed [5]. In particular, there are experimental studies showing that only active metabolites of atorvastatin specifically inhibit the oxidation of small dense particles of LDL cholesterol [51].

It should be noted that this analysis has a number of limitations. In particular, at the time of the divergence of the Kaplan-Meier curves, the differences between the groups in most cases did not reach the level of statistical significance and, with one exception [6], the authors of the randomized clinical trials included in the analysis did not calculate at what time the differences between the groups became statistically significant. And it is important to remember that when the statistical significance of differences between groups was revealed, the study could be terminated early [30, 33]. In addition, the definition of the point of divergence could, at least in part, be determined by subjective factors and varied depending on the graphical representation of the results of a randomized clinical trial. In particular, when diagram of possible area of divergence of the curves was presented, the results of establishing the point of divergence of the curves changed [44].

It should also be noted that the index of TTB can't be considered the only indicator of the effectiveness of the drug under study, since the duration of the preservation of the achieved effect is of great importance. It has been established that the use of statins is accompanied by a continuation of the effect even after the study was terminated, which was noted even 20 years after randomization [53]. However, this rule does not apply to all drugs used to treat CVD. For example, the benefits of using β -blockers after myocardial infarction in the absence of heart failure seems questionable [54].

Evidence that demonstrates the importance of achieving an early statin effect in patients with acute coronary syndrome

The need to achieve a rapid effect of statins in patients with acute coronary syndrome can be illustrated by data obtained during the research, the results of which confirm the rapid stabilization of atherosclerotic plaque after the use of intensive regimes of statin intake. Such studies include randomized clinical trials EASY-FIT [55] and ESCORT [56]. In the course of performing these studies using optical coherence tomography, it was found that the use of a more intensive mode of statin intake compared to less intense in patients with unstable angina leads to an increase in the thickness of the atherosclerotic plaque, indicating a more pronounced stabilization.

It is obvious that atorvastatin remains the most studied statin in patients with acute coronary syndrome, the effectiveness of which has been confirmed in the course of the MIRACL study [28] and especially PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) study [39]. The use of atorvastatin 80 mg per day in patients with acute

coronary syndrome for this reason remains the "gold standard" of lipid-lowering therapy in this situation.

We don't know for sure whether the more pronounced pleiotropic effects of atorvastatin can be attributed, at least in part, to a decrease in the proportion of patients receiving other TTB statins during the randomized clinical trial. However, it can be assumed that it is the pleiotropic effects that are associated with an earlier influence on the prognosis. It has been established that in patients who have recently undergone acute coronary syndrome there is a higher expression of matrix metalloproteinase (MMP) of the first type of membranes, which is considered to be an important factor of destabilization of antibodies [57, 58].

In a small randomized clinical trial involving 83 patients with acute coronary syndrome, data were obtained that the use of atorvastatin in comparison with rosuvastatin resulted in a statistically significant decrease in MMP of type 1 membranes and MMP of type 9, despite the same decrease in LDL cholesterol concentration [59]. The results of such a study suggest that atorvastatin has an additional effect on the stabilization of atherosclerotic plaques, which depends not only on the effect on the level of LDL-C in the blood and also statins may vary in the severity of pleiotropic effects. Considering the results of a fairly recent recent SECURE-PCI study (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization), it can be assumed that for the clinical implementation of the effects of early use of a high dose of atorvastatin in acute coronary syndrome, it takes more than 30 days [60].

CONCLUSION

Thus, a recent analysis made it possible to obtain data on the fact that TTB when using statins, according to a randomized clinical trial, varies in a fairly wide range. At the same time, it can be assumed that there is no statistically significant association between TTB and the initial concentration of LDL cholesterol or the severity of its decrease by taking statins. In addition, studies that included patients with acute coronary syndrome noted an early development of the clinical effect due to the benefits of taking statins, not only related to the effect on LDL cholesterol level in the blood. In general, TTB when using statins was smaller than with the use of lipid-lowering drugs, not belonging to the class of statins. Besides, TTB was less when taking atorvastatin (Lipimar drug produced by Pfizer) compared with the use of other statins. At the same time, during randomized clinical trials of new lipid-lowering drugs, the benefits of therapy can begin to be detected only not earlier than 1-2 years after the initiation of therapy.

REFERENCES

1. Malkin C.J., Channer K.S. Life-saving or life-prolonging? Interpreting trial data and survival curves for patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:143—148.
2. Swedberg K., Kjekshus J., Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999;20:136—139.
3. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53:457—481.
4. Holmes H.M., Min L.C., Yee M., et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013;30:655—666. doi: 10.1007/s40266-013-0095-7.
5. Barter P.J., Waters D.D. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2018 Apr 21. doi: 10.1016/j.jacl.2018.04.006. [Epub ahead of print]
6. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., et al. Early and late

benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405—1410.

7. Hart R.G., Sharma M., Mundl H., et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191—2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686].
8. 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. Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001—1009.
9. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D., et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410—418.
10. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032—2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
11. Bibbins-Domingo K.; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836—845. doi: 10.7326/M16-0577.
12. Holmes H.M., Hayley D.C., Alexander G.C., Sachs G.A. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Archives of internal medicine*. 2006;166:605—609.
13. Scott I.A., Gray L.C., Martin J.H., Mitchell C.A. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am J Medicine* 2012;125:529—537.e4.
14. Stevenson J., Abernethy A.P., Miller C., Currow D.C. Managing comorbidities in patients at the end of life. *BMJ (Clinical research ed)* 2004;329:909—912.
15. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. The Standards of Reporting Trials Group. *JAMA* 1994;272:1926—1931.
16. Schulz K.F., Altman D.G., Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Annals of Internal Medicine* 2010;152:726—732.
17. Fuster V. Changing demographics: a new approach to global health care due to the aging population. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3002—3005.
18. Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D., et al. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet* 2017;389:1323—1335.
19. Odden M.C., Coxson P.G., Moran A., et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med* 2011;124:827—833.e5.
20. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A., et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933—944.
21. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889—2934.
22. National Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) July 2014.
23. Anderson T.J., Grégoire J., Pearson G.J., et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263—1282.
24. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 316:1997—2007.
25. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999—3058.
26. 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.
27. 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. *N Engl J Med* 2008;359:2195—2207.
 28. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., et al. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711—1718.
 29. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1711—1718.
 30. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685—696.
 31. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7—22.
 32. Downs J.R., Clearfield M., Weiss S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615—1622.
 33. Sever P.S., Dalhoff B., Poulter N.R., 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149—1158.
 34. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart 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.
 35. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021—2031.
 36. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623—1630.
 37. 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;368:1155—1163.
 38. Baigent C., Landray M.J., Reith C., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181—2192.
 39. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495—1504.
 40. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425—1435.
 41. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J.P., et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437—2445.
 42. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA* 1984;251:35—64.
 43. Frick M.H., Elo O., Haapa K., et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237—1245.
 44. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P., et al. Ezetimibe added to statin therapy for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387—2397.
 45. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713—1722.
 46. Steg P.G. ODYSSEY Outcomes trial, presented March 10, 2018, at the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions, <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/05/15/53/sat-9am-odyssey-outcomes-cv-outcomes-with-alirocumab-after-acs-acc-2018>, accessed April 6, 2018.
 47. The HPS3/TIMI55—REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217—1227.
 48. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532—2561.
 49. Waters D.D. Cholesterol lowering: should it continue to be the last thing we do? *Circulation* 1999;99:3215—3217.
 50. Mason R.P., Walter M.F., Day C.A., et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 2006;281:9337—9345.
 51. Jacob R.F., Walter M.F., Self-Medlin Y., et al. Atorvastatin active metabolite inhibits oxidative modification of small dense low-density lipoprotein. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:160—166.
 52. Mason R.P., Sherratt S.C.R., Jacob R.F. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB-containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016;68:33—40.
 53. Ford I., Murray H., McCowan C., Packard C.J. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy. 20-year follow-up of West of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2016;133:1073—1080.
 54. Waters D.D., Bangalore S. The evolution of myocardial infarction: when the truths we hold to be self-evident no longer have evidence. *Can J Cardiol* 2017;33:1209—1211.
 55. Komukai K., Kubo T., Kitabata H., et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2207—2217. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.045.
 56. Nishiguchi T., Kubo T., Tanimoto T., et al. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:829—838. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.011.
 57. Ogita M., Miyauchi K., Morimoto T., et al. Association between circulating matrix metalloproteinase levels and coronary plaque regression after acute coronary syndrome—subanalysis of the JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis* 2013;226:275—280. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.063.
 58. Ylä-Herttuala S., Bentzon J.F., Daemen M., et al. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. *Thromb Haemost* 2011;106:1—19. doi: 10.1160/TH10-12-0784.
 59. Uzui H., Nakano A., Mitsuke Y, et al. Comparison of lipophilic and hydrophilic statins on atheroma stabilizing effects in hypercholesterolemic patients. Presented at: European Society of Cardiology Congress 2010. August 28—September 1, 2010; Stockholm, Sweden. Abstract P5565.
 60. Berwanger O., Santucci E.V., de Barros e Silva P.G.M., et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:1331—1340. doi: 10.1001/jama.2018.2444.

Conflict of interest. Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

Accepted for publication: 25.08.2018