

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.В. Самойленко^{1*}, О.П. Шевченко¹, В.И. Бурцев²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Оптимизация лекарственной терапии в предоперационном периоде является краеугольным камнем концепции модификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, и в этой связи особое внимание в последнее время уделяется применению статинов. К настоящему времени накоплена определенная доказательная база по применению данного класса препаратов в периоперационном периоде, послужившая основой для разработки клинических рекомендаций. В то же время результаты крупных рандомизированных исследований по изучению применения статинов носят противоречивый характер, в связи с чем их неоднозначная интерпретация привела к появлению существенных различий в классах рекомендаций и уровнях их доказательности. Проведен анализ результатов основных исследований и положений рекомендаций международных и национальных профессиональных медицинских обществ в отношении применения статинов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения риска развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде при плановых вне-сердечных хирургических вмешательствах.

Ключевые слова: статины, периоперационный период, сердечно-сосудистые осложнения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):548-553

Statins use in the perioperative period according to the evidence-based medicine

V.V. Samoylenko^{1*}, O.P. Shevchenko¹, V.I. Burtsev²

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Optimization of pharmacotherapy in the preoperative period is the cornerstone of the risk modification of cardiovascular complications in the perioperative period. Particular attention has recently been focused on statins use. Evidence base of this drugs class use in the perioperative period serves as the basis for the development of clinical guidelines. However, the results of large randomized trials of statins are controversial. Ambiguous interpretations of these trials data has resulted in significant differences in the classes of recommendations and levels of evidence. Analysis of results of the basic clinical trials and the guidelines of international and national medical societies on the use of statins in patients with cardiovascular diseases to reduce the risk of cardiac complications in the perioperative period in planned extracardiac surgery is presented.

Key words: statins, perioperative period, cardiovascular complications.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):548-553

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vvsamdoctor@gmail.com

Введение

Увеличение числа пациентов старшего возраста и пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нуждающихся в выполнении оперативного вмешательства, часто являющегося единственным вариантом радикального лечения, диктует повышение требований к обеспечению безопасности анестезиологического и хирургического пособия [1]. Оптимизация лекарственной терапии в предоперационном периоде является краеугольным камнем концепции модификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, и в этой связи особое внимание в последнее время уделяется применению статинов [2,3].

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) широко используются для сни-

жения смертности и улучшения прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или другими проявлениями атеросклероза, а также для лечения нарушений липидного обмена у больных с наследственными и вторичными дислипидемиями. К настоящему времени накоплен внушительный массив данных, которые свидетельствуют о пользе применения статинов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или риском таковых безотносительно к исходному уровню холестерина [4,5]. Статины также способствуют стабилизации бляшки в коронарных артериях посредством уменьшения окисления липидов, воспаления, содержания матриксной металлопротеиназы, гибели клеток и за счет повышения уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы и коллагена. Эти так называемые нелипидные, или плейотропные, эффекты могут предотвратить разрыв бляшки и последующий инфаркт миокарда (ИМ) в периоперационном периоде [6,7].

Применение статинов в периоперационном периоде

Следует отметить, что история доказательной базы для применения статинов в периоперационном периоде насчитывает чуть более десяти лет. До 2002 г. в рекомендациях по предоперационному обследованию и

Сведения об авторах:

Самойленко Валерий Вячеславович – к.м.н., доцент кафедры кардиологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Шевченко Олег Петрович – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Бурцев Владимир Иванович – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

подготовке пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к хирургическим операциям какие-либо упоминания о применении статинов отсутствовали. В 2002 г. (после изъятия церивастатина из клинического применения в 2001 г.) Согласительный комитет по использованию статинов, созданный под эгидой Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации кардиологов и Национального института сердца-легких-крови (США), обозначил факторы риска увеличения вероятности развития рабдомиолиза на фоне применения препаратов данного класса, к которым были отнесены преклонный возраст, нарушение функции почек и печени, сахарный диабет, гипотиреоз, использование препаратов, влияющих на метаболизм статинов, а также периоперационный период, что повлекло за собой исключение статинов из показанных к применению препаратов в периоперационном периоде [8].

В последующий период было проведено несколько исследований, посвященных эффективности и безопасности применения статинов у пациентов хирургического профиля в периоперационном периоде (табл. 1), что заставило экспертов пересмотреть отношение к применению статинов в периоперационном периоде. В рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (2007) статины впервые заняли место в ряду лекарственных препаратов, применяющихся для фармакологического снижения сердечно-сосудистого риска в периоперационном периоде, где их назначение предполагалось пациентам, уже получающим препараты данного класса (IB), а также пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство на артериях (IIaB) [17]. Для рутинного назначения статинов в периоперационном периоде доказательная база оказалась недостаточной [18]. Более того, в опубликованных в 2008 г. рекомендациях Японского кардиологического общества позиции, касающиеся применения статинов в периоперационном периоде, включены не были [19].

Исследования статинов в периоперационном периоде

После выхода в свет рекомендаций ACC/AHA (2007) исследования по изучению эффективности применения статинов в периоперационном периоде были продолжены. Durazzo A.E. и соавт. провели первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование в небольшой группе больных, в котором 100 больных с запланированными сосудистыми операциями были рандомизированы для получения лечения аторвастатином в дозе 20 мг или плацебо [20]. Пациенты получали лечение в течение 45 дней, в том числе, как минимум, на протяжении 2 нед до операции. В среднем статины назначали приблизительно за 1 мес

до операции. Результаты этого исследования были оценены по комбинированной конечной точке, включавшей сердечную смерть, нефатальный ИМ, инсульт или нестабильную стенокардию. По прошествии 6 мес сердечно-сосудистые события возникали у 26% больных из группы плацебо и только у 8% пациентов, получавших статины ($p=0,03$). Несмотря на невозможность оценки послеоперационных исходов в течение 30 дней, имелось четкое свидетельство благоприятного эффекта статинов [относительный риск (ОР) 0,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,09-1,30].

Исследование DECREASE III – первое рандомизированное контролируемое исследование, обладающее достаточной доказательной силой, открыло новую веху в изучении роли назначения статинов в периоперационном периоде [21]. В исследование были включены 497 пациентов, направленных на сосудистые операции, с последующей рандомизацией для получения флувастатина длительного высвобождения в дозе 80 мг/сут или плацебо. Частота указаний на ИМ в анамнезе в группах больных, получавших флувастатин или плацебо, была, соответственно, 10,8% и 19,0% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,34-0,88). Достижение вторичной композитной конечной точки – сердечной смерти или ишемии миокарда – составило, соответственно, 4,8% против 10,2% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,24-0,94). В исследовании DECREASE IV особое внимание было уделено пациентам со средним хирургическим риском [22]. В нем оценивали эффективность и безопасность назначения β -адреноблокаторов, статинов и их комбинации в отношении частоты периоперационной сердечной смерти и ИМ. У пациентов, получавших флувастатин, зарегистрировано более редкое достижение первичной конечной точки, чем в контрольной группе (3,2% против 4,9% событий; ОР 0,65; 95% ДИ 0,35-1,10), но статистическая значимость не была достигнута ($p=0,17$). Необходимо учитывать, что значение результатов этого исследования было ограничено недостатком доказательной силы. Результаты исследований DECREASE III и IV, а также исследования, проведенного Durazzo A.E. и соавт., послужили доказательной базой для рекомендаций Европейского общества кардиологов, опубликованных в 2009 г. [23]. В рекомендациях ESC/ESA (2009) указывается на то, что применение статинов желательно в периоперационный период (примерно за 30 сут перед плановой операцией и ≥ 7 сут – после нее) для всех пациентов высокого кардиоваскулярного риска (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). Подобные рекомендации основаны на данных метаанализа ($n=223\ 010$), согласно которым статины позволяют значимо снизить риск смертности от сердечно-сосудистой патологии в послеоперационный период – на 59% (1,7% против 6,1%; $p<0,001$) для кардиохирургических операций и на 44%

Таблица 1. Основополагающие исследования по применению статинов в периоперационном периоде до 2007 г

Исследование, год	Дизайн	n (статины/всего)	Тип операции	Скорректированное ОШ* (95% ДИ)	
				Периоперационные осложнения	Периоперационная летальность
Lindenauer и соавт [9], 2004	Ретроспективное	77 082/ 780 591	Большая внесердечная		0,62 (0,58-0,67)
Poldermans и соавт [10], 2003	Случай-контроль	160 случай, 320 контроль	Большая сосудистая		0,22 (0,10-0,47)
O'Neil-Callahan и соавт [11], 2005	Ретроспективное	526/1163	Большая сосудистая	0,52 (0,35- 0,77)	
Kertai и соавт [12], 2004	Ретроспективное	162/570	Большая сосудистая (аневризма аорты)	0,24 (0,10-0,70) (смерть или ИМ)	
Landesberg и соавт, [13] 2003	Ретроспективное	502	Большая сосудистая		0,54 (0,26-1,11)
Kennedy и соавт [14], 2005	Ретроспективное	815/2031	Каротидная эндартерэктомия	0,55 (0,32-0,95) (инсульт или смерть)	0,25 (0,07-0,90)
Ward и соавт [15], 2005	Ретроспективное	72/446	Большая сосудистая (бедренная артерия)	0,36 (0,14-0,93)	
McGirt и соавт [16], 2005	Ретроспективное	657/1566	Каротидная эндартерэктомия	0,35 (0,15-0,85) (инсульт)	0,20 (0,04-0,99)

ОШ* - отношение шанса событий в группе пациентов, принимающих статины, к таковому в группе не принимающих статины (значения <1 – демонстрируют преимущество статинов); ДИ – доверительный интервал

– для прочих. Хотя эти данные подтвердили отмеченный ранее в крупных обзорах положительный эффект периоперационного назначения статинов, авторы сделали вывод, что в настоящее время доказательств для рекомендации повседневного использования статинов недостаточно [24]. Причина этого – не столько в прямом влиянии статинов на липидный спектр, сколько в плейотропизме их терапевтических эффектов; когда речь идет о профилактике сердечно-сосудистых событий, на первое место выходит способность статинов улучшать функцию эндотелия и оказывать опосредованное антиишемическое действие за счет дилатации периферических и коронарных сосудов. Кроме того, важное значение имеет их антитромботический, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [25]. Тем не менее, согласно данным Европейского кардиологического общества, эти рекомендации даже в прогрессивных странах соблюдаются не более чем в 40% случаев.

С незначительными изменениями аналогичные позиции в отношении применения статинов в периоперационном периоде сохранились и в опубликованных позднее нескольких национальных рекомендациях. В соответствии с рекомендациями Бразильского общества кардиологов (2011) [26] назначение статинов показано пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство на артериях (IA), пациентам с диагностированной ИБС (IC) и пациентам, уже получающим статины (IB). Эксперты Французского общества кардиологов (2011) рекомендуют назначение статинов пациентам, которым они показаны, но не были назначены ранее, в слу-

чае предстоящей хирургической операции на артериях, при этом подчеркивается важность начала терапии не менее, чем за неделю до операции, и необходимость применения препаратов данного класса в течение всего периоперационного периода, вплоть до их введения через назогастральный зонд при невозможности перорального приема [27]. Российские рекомендации (ВНОК, 2011) предполагают назначение статинов пациентам, уже получающим препараты данного класса, а также пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство на артериях [28].

В феврале 2012 г. опубликованы результаты нового метаанализа, посвященного влиянию статинов, применяемых в периоперационный период (как кардиохирургических, так и прочих вмешательств), на риск развития инфаркта миокарда (ИМ), фибрилляции предсердий (ФП) и продолжительность пребывания в стационаре после операции у пациентов, прежде не получавших терапии статинами [29]. Chopra V. и ее коллеги из Центра здоровья при Мичиганском университете (University of Michigan Health System), Энн Арбор, США, включили в свой метаанализ данные 15 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 2292 человека. Источниками информации послужили базы данных MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE, Кокрановский центральный регистр клинических испытаний (Cochrane Central Register of Controlled Trials) и др. В ходе 11 исследований речь шла об операциях на сердце, 2 были посвящены операциям на сосудах, а еще

2 – прочим оперативным вмешательствам. Разновидности и дозы применяемых статинов варьировали в различных исследованиях, при этом от момента начала терапии статинами до дня операции прошло от 2 до 37 сут, а общая продолжительность курса лечения составила 3-67 сут. После статистического выравнивания данных авторами метаанализа получены следующие результаты. Периоперационное применение статинов позволяет значительно снизить риск возникновения ФП у пациентов, подвергающихся операциям на сердце (ОР 0,56; 95% ДИ 0,45–0,69; Number Needed to Treat (NNT) 6 человек). В плацебо-контролируемых исследованиях частота послеоперационной ФП в группе, получавшей статины (n=467), составила 19,9%, в то время как в группе контроля (n=466) это угрожающее жизни осложнение развилось в 36,3% случаев. Кроме того, как при кардиохирургических, так и при прочих оперативных вмешательствах, периоперационное применение статинов способствует снижению риска развития инфаркта миокарда (ОР 0,53; 54% ДИ 0,38–0,74; NNT 23). В группах участников, получавших статины (n=1041), частота ИМ составила в среднем 4,5%, а в группе контроля (n=1036) – 8,9%. В отношении общей смертности в течение 30 сут после операции результаты оказались противоречивы и недостоверны (ОР 0,62; 95% ДИ 0,34–1,14). Применение статинов также помогает сократить продолжительность пребывания в стационаре после операции [стандартизованная разность средних (СРС) -0,32; 95% ДИ от -0,53 до -0,11], но при этом в целом не влияет на длительность пребывания в палате интенсивной терапии (СРС -0,08; 95% ДИ от -0,25 до 0,10). Таким образом, по мнению авторов исследования, периоперационное применение статинов, рекомендованное Европейским кардиологическим обществом для больных высокого кардиоваскулярного риска, благоприятно сказывается в том числе и на тех пациентах, которые никогда ранее не получали статинов, и начавшие их прием за 1-4 нед до плановой операции. Тем не менее, пока остается открытым вопрос, какими осложнениями в послеоперационный период может быть чревато угнетающее действие статинов на систему свертываемости крови, поэтому тема нуждается в дальнейшем изучении. Кроме того, имеется ряд замечаний к методологии проведения исследования. Во-первых, среди участников исследования явно доминировали пациенты кардиохирургического профиля (11 из 15 исследований). Эффективность применения статинов при несосудистых операциях далеко не так однозначна [30]. Во-вторых, критерии отнесения пациентов к группе высокого риска выглядят крайне неопределенно. В-третьих, в результатах не упоминаются послеоперацион-

ные осложнения или неблагоприятные побочные эффекты, связанные с лечением.

Положительный эффект применения статинов в периоперационном периоде тоже не так однозначен. Результаты недавно опубликованного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования показали, что назначение статинов кардиологическим пациентам за неделю до некардиохирургических операций с продолжением после операции не ведет к улучшению показателей исхода [31]. Neilipovitz D.T. и соавт. преследовали цель оценить влияние статинов в послеоперационном периоде на воспаление и возможность развития такого эффекта при назначении статинов в пределах недели до операции. Дизайн исследования специально был разработан таким образом, чтобы зафиксировать противовоспалительный эффект и безопасность кратковременного использования аторвастатина у пациентов, которые не принимают данную группу препаратов, с высоким риском кардиальных осложнений при выполнении некардиохирургических операций. Назначение аторвастатина не сопровождалось уменьшением концентрации С-реактивного белка и изменением частоты кардиальных осложнений [31].

Аналогичным образом, проведенный экспертами Кокрановского общества систематический обзор исследований с краткосрочным применением статинов в до- и послеоперационном периоде, не выявил какого-либо влияния на частоту развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений [32]. В другом исследовании также не удалось выявить положительного влияния статинов на частоту развития острой почечной недостаточности, гемодиализа в послеоперационном периоде и госпитальную летальность [33].

В 2011 г. доказательной базе для применения статинов в периоперационном периоде был нанесен мощный удар: медицинское сообщество потряс скандал, связанный с выявлением фальсификации при проведении исследований серии DECREASE, что повлекло за собой необходимость пересмотра европейских рекомендаций, новый выпуск которых запланирован на конец этого года [34-36]. Из трех основополагающих исследований (DECREASE III, DECREASE IV и исследование, проведенное Durazzo A.E. и соавт.), послуживших доказательной базой для рекомендаций по применению статинов в периоперационном периоде, результаты двух первых не могут быть приняты к рассмотрению [37].

В связи с этим, в обновленной в 2014 г версии рекомендаций ESC по ведению кардиологических пациентов в периоперационном периоде в отношении применения статинов сохранились две позиции [38]:

- (1) назначение статинов рекомендуется пациентам, которые уже принимают статины, при этом предпочтение отдается препаратам с длительным периодом полувыведения и лекарственным формам с контролируемым пролонгированным высвобождением активного вещества (IC);
- (2) назначение статинов рекомендуется пациентам, которым планируется проведение операции на сосудах, при этом оптимально начинать терапию необходимо не менее, чем за две недели до операции (IIa).

Заключение

Таким образом, на настоящий момент применение статинов в периоперационном периоде основано на рекомендациях, которые в большей степени «имитируют» хронический прием статинов пациентами, которым эти препараты показаны, независимо от планирующегося хирургического вмешательства, поэтому говорить о положительном эффекте статинов *per se* в периоперационном периоде преждевременно. Надежные качественные проспективные исследования использования статинов в периоперационном периоде,

нацеленные на регистрацию стандартных показателей исхода, отсутствуют. Отсутствует и четкое определение, что подразумевать под термином «периоперационный период» с точки зрения начала, продолжения, окончания применения, дозы статинов. Не совсем ясно, проявляют ли статины в этом случае класс-эффект, или имеются различия между отдельными препаратами. Надо отметить, что даже у пациентов кардиохирургического профиля показано, что статины уменьшают частоту развития послеоперационной ФП и продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, но не оказывают существенного влияния на периоперационную летальность, частоту развития инфаркта миокарда, инсульта или почечной недостаточности [39]. В связи с недостаточной доказательной базой применение статинов можно в настоящее время исключить из перечня вмешательств, убедительно снижающих периоперационную летальность с позиций научно-обоснованной практики [40].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Kehlet H., Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *The American Journal of Surgery* 2002; 183: 630-41.
2. Singh N., Augoustides JG. Perioperative protective effects of statins. *F1000 Medicine Reports* 2010; 2:35.
3. Skrlin S., Hou V. A Review of Perioperative Statin Therapy for Noncardiac Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2010;14(4): 283-90.
4. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):1-10.
5. Ahmed M, Griffiths P. Statins and secondary prevention of coronary heart disease. *Br J Community Nurs* 2004;9(4):160-5.
6. Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic science review: Statin therapy--Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44(4):241-51.
7. Sadowitz B, Seymour K, Costanza MJ, Gahtan V. Statin therapy--Part II: Clinical considerations for cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2010 Aug; 44(6):421-33.
8. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):567-72.
9. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 2092-9.
10. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-51.
11. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 336-42.
12. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, et al. A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 343-52.
13. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1547-54.
14. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, et al. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke* 2005; 36: 2072-6.
15. Ward RP, Leeper NJ, Kirkpatrick JN, et al. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *Int J Cardiol* 2005; 104:264-8.
16. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005; 42: 829-36.
17. Fleisher LA., Beckman JA., Brown KA et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *JACC* 2007; 50 (17): e159-241.
18. Kapoor AS., Kanji H., Buckingham J., et al. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2006;333(7579):1149.
19. Japanese Circulation Society Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management for Noncardiac Surgery (2008). *Circ J* 2011; 75: 989-1009.
20. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39(5):967-75.
21. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361(10):980-9.
22. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249(6):921-6.
23. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-812.
24. Hindler K., Shaw A.D., Samuels J. et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105(6): 1260-72.
25. Poldermans D. Statins and noncardiac surgery: Current evidence and practical considerations. *CCJM* 2009;76(4):S79-S83.
26. Il Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96 (3 supl 1): 1-68.
27. Prise en charge du coronarien qui doit être opéré en chirurgie non cardiaque. Recommendation formalisées d'experts SFAR/SFC. Available at: http://www.sfar.org/_docs/articles/RFEcoronarienchirurgienoncardiaque.pdf. Accessed by 19.10.2014.
28. National guidelines for the prediction and prevention of cardiac complications extracardiac surgery. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 3: 1-35. Russian (Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10 (6) приложение 3: 1-35).
29. Chopra V., Wesorick D.H., Sussman J.B. et al. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2012; 147(2): 181-9.
30. Santos JR JCM. Can statins improve outcome in colorectal surgery? Part I. *J Coloproctol* 2012;32(3): 334-8.

31. Neilipovitz DT, Bryson GL, Taljaard M. STA VaS – Short Term Atorvastatin Regime for Vasculopathic Subjects: a randomized placebo-controlled trial evaluating perioperative atorvastatin therapy in non-cardiac surgery. *Can J Anesth* 2012; 59: 527-37.
32. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, et al. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 7: CD009971.
33. Argaliou MY, Dalton JE, Sreenivasalu TS., et al. The Association of Preoperative Statin Use and Acute Kidney Injury After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2013;117:916-23.
34. Erasmus Medical Centre. Report on the 2012 follow-up investigation of possible breaches of academic integrity. Available at: <http://cardiobrief.files.wordpress.com/2012/10/integrity-report-2012-10-english-translation.pdf>. Accessed by 19.10.2014.
35. European Society of Cardiology. Dismissal of Professor Don Poldermans from the Erasmus Medical Center (NL). Available at: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/pr-11/Pages/Dismissal-Don-Poldermans.aspx>. Accessed by 19.10.2014.
36. European Society of Cardiology. ESC Statement. Available at: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/pr-13/Pages/esc-statement-poldermans-guidelines-noncardiac-surgery.aspx>. Accessed by 19.10.2014.
37. Nowbar AN., Cole GD, Shun-Shin MJ, et al. International RCT-based guidelines for use of preoperative stress testing and perioperative beta-blockers and statins in non-cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2014;172(1):138-43.
38. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383–431.
39. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 4: CD008493
40. Landoni L., Rodseth RN., Santini F., et al. Randomized Evidence for Reduction of Perioperative Mortality. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2012; 26(5): 764-72.

Поступила: 11.09.2014
Принята в печать: 13.09.2014