

# Гиполипидемическая терапия у пожилых пациентов. В фокусе — статины и прогноз

**А.В. Барсуков, М.С. Таланцева, Т.С. Свёклина, З.В. Багаева, М.П. Зобнина**

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Барсуков А.В. — доктор медицинских наук, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Таланцева М.С. — кандидат медицинских наук, докторант 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Свёклина Т.С. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Багаева З.В. — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог 1-й клиники терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; Зобнина М.П. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

**Контактная информация:** Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. E-mail: avbarsukov@yandex.ru (Барсуков Антон Владимирович).

## Резюме

Пожилый возраст и дислипидемия — безусловные факторы высокого риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В статье приведены доказательства пользы применения статинов в интересах первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц максимально старших возрастных групп. Показана важность достижения целевых уровней липидов независимо от возрастной принадлежности. Отражены возможности комбинированной липидснижающей терапии. Освещены вопросы безопасности применения статинов у лиц пожилого и старческого возраста.

**Ключевые слова:** дислипидемия, пожилой возраст, статины, комбинированная липидснижающая терапия.

## Lipid-lowering therapy in elderly patients: Focus on statins and outcome

**A.V. Barsukov, M.S. Talantseva, T.S. Sveklina, Z.V. Bagaeva, M.P. Zobnina**

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Lebedev st., St Petersburg, Russia, 194044. E-mail: avbarsukov@yandex.ru (Anton V. Barsukov, MD, PhD, the 2nd Professor at Hospital Therapy Department at Military Medical Academy named after S.M. Kirov).

## Abstract

Elderly age and dyslipidemia are known high risk factors for cardiovascular morbidity and mortality. The article focuses on the evidence of statin benefits in primary and secondary prevention of cardiovascular complications in very elderly subjects. Importance of the achievement of target lipid levels regardless the age and possibilities of combined lipidlowering therapy in elderly patients are demonstrated. Some aspects of statin safety in elderly subjects are highlighted in the paper.

**Key words:** dyslipidemia, elderly age, statins, combined lipid-lowering therapy.

*Статья поступила в редакцию: 02.11.11. и принята к печати: 10.11.11.*

Пациенты в возрасте 65 лет и старше характеризуются существенно большей сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, чем лица младшего возраста. По отчету экспертов АНА (2004) [1], 84 % сердечно-сосудистых смертей, 83 % смертей от ишемической болезни сердца (ИБС), 88 % смертей от инсульта встречаются у лиц в возрасте старше 65 лет. Принимая во внимание значимо большую подверженность пожилых пациентов по сравнению с лицами молодого возраста заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, представляются актуальными активные

подходы по коррекции модифицируемых факторов риска, в частности, дислипидемии.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что гиперхолестеринемия с увеличенным содержанием в сыворотке холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — один из ведущих факторов риска ишемической болезни сердца у пожилых мужчин и женщин [2]. Во Фремингемском исследовании было установлено, что среди лиц в возрасте 65 лет и старше, имеющих в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, уровень общего холестерина сыворотки оказался

фактором риска, очень сильно влияющим на общую смертность и смертность от ИБС [3]. В 40-месячном наблюдении за 664 пожилыми мужчинами и в 4-летнем наблюдении за 1488 пожилыми женщинами увеличение уровня общего холестерина на 10 мг/дл (0,25 ммоль/л) сопровождалось возрастанием риска новых коронарных событий на 12 % как у мужчин, так и у женщин [4]. Эти же авторы, наблюдавшие когорту из 1793 пожилых людей, средний возраст которых составил 81 год, установили, что прирост уровня ХС ЛПНП на 10 мг/дл сопровождался увеличением вероятности выявления ИБС на 28 % [4].

Низкий сывороточный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) также традиционно рассматривается в качестве фактора риска новых коронарных событий у пациентов пожилого возраста [5, 6]. В ряде крупных популяционных исследований, выполненных среди пожилых мужчин и женщин, было отмечено, что низкий сывороточный уровень ХС ЛПВП оказался более мощным предиктором новых коронарных событий, чем уровень общего холестерина [4, 5, 7]. По данным наблюдений W.S. Aronov et al. (1996), снижение уровня ХС ЛПВП на 10 мг/дл сопровождалось возрастанием риска возникновения новых инфарктов миокарда или эпизодов нестабильной стенокардии в 1,7 раза у мужчин и в 1,95 раза у женщин [4]. Гипертриглицеридемия также рассматривается в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистых событий у лиц пожилого возраста. Вместе с этим корреляция между уровнем триглицеридов в сыворотке крови была твердо установлена у женщин и менее убедительно у мужчин [4]. Следует заметить, что гиперхолестеринемия в популяции пожилых людей влечет за собой прирост смертности от ишемической болезни сердца, но низкий уровень общего холестерина сыворотки крови может быть взаимосвязан с увеличением смертности от коморбидной патологии и, в частности, от болезни Альцгеймера [8, 9]. Гипохолестеринемия может возникать вследствие недостаточности питания и хронических болезней, протекающих с выраженным воспалительным компонентом. Было установлено, что провоспалительный цитокин интерлейкин-6 способствует снижению уровня холестерина в сыворотке посредством уменьшения печеночной продукции как самого холестерина, так и транспортирующих его липопротеинов [10]. По мнению авторов, определенное значение имеет свойство интерлейкина-6 стимулировать катаболизм липопротеинов.

По данным Фремингемского исследования, не удалось установить ассоциации между уровнем общего холестерина в сыворотке крови и риском развития мозгового инсульта [11]. В работе W.S. Aronov et al. (1994), опубликованной в этот же период (1994), была отмечена роль повышенного уровня ХС ЛПНП как фактора риска развития мозгового инсульта и облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей [12]. V. Suryadevara et al. (2003) обнаружили прямую взаимосвязь этого показателя с развитием сосудистой деменции у обитателей домов престарелых [13].

Низкий уровень ХС ЛПВП у пожилых субъектов также может быть ассоциирован с увеличением риска развития мозгового инсульта и периферического атеросклероза. По данным S.G. Wannamethee et al. (2000), наблюдавших 7683 мужчин (средний возраст в дебюте исследования — 52 года) на протяжении более 15 лет, лица с исходным сывороточным уровнем ХС ЛПВП менее 0,93 ммоль/л характеризовались увеличением риска развития ишемического инсульта более чем на 50 % по сравнению с пациентами, уровень ХС ЛПВП которых превышал 1,33 ммоль/л [14]. Отмечено, что каждое очередное снижение сывороточного уровня ХС ЛПВП на 10 мг/дл у пожилых лиц ассоциируется с увеличением вероятности мозгового инсульта на 36 % и выявления симптомного периферического атеросклероза на 24 % [15]. По данным V. Suryadevara et al. (2003), снижение уровня ХС ЛПВП у пожилых и старых людей ассоциировано с возрастанием риска сосудистой деменции [13]. Вместе с этим у пожилых участников Фремингемского исследования не удалось установить достоверного влияния снижения уровня ХС ЛПВП на риск инсульта [11]. Исследование Bronx Longitudinal Aging Study позволило установить достоверную обратную взаимосвязь общей смертности и уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови у лиц старческого возраста [16].

Данные собственных исследований позволили сформировать представление об уровне основных показателей липидного профиля у пациентов-жителей Санкт-Петербурга с артериальной гипертензией (АГ). Так, был оценен биохимический профиль у 777 пациентов с АГ (средний возраст — 63 года, средний индекс массы тела — 29 кг/м<sup>2</sup>). Анамнез регулярного применения статинов и иных гиполипидемических препаратов прослеживался менее чем у 10 % обследованных лиц. При анализе результатов биохимических исследований оказалось, что уровень общего холестерина составляет 5,7 ммоль/л, триглицеридов — 1,4 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,4 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,8 ммоль/л [17]. При дополнительном изучении другой когорты больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска (443 пациента, среди которых 210 мужчин, средний индекс массы тела — 30 кг/м<sup>2</sup>, доля лиц в возрасте старше 65 лет — 40 %), страдающих сахарным диабетом типа 2 и/или фибрилляцией предсердий, были изучены параметры липидного обмена селективно у обследованных лиц в зависимости от характера указанной сопутствующей патологии. Доля больных, регулярно принимавших статины, составила около 20 %. У пациентов с АГ в сочетании с сахарным диабетом типа 2 и фибрилляцией предсердий (152 человека, средний возраст — 66 лет) уровень общего холестерина сыворотки составил 5,6 ммоль/л, триглицеридов — 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,6 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,3 ммоль/л. У больных АГ в сочетании только с сахарным диабетом типа 2 (158 человек, средний возраст — 63 года) уровень общего холестерина сыворотки крови составил 5,7 ммоль/л, триглицеридов — 1,9 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,5 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,4 ммоль/л. У пациентов с АГ в сочетании только с фибрилляцией предсердий (133 человека, средний возраст — 67 лет) уровень общего

холестерина сыворотки крови составил 5,6 ммоль/л, триглицеридов — 1,1 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,3 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,5 ммоль/л [18]. Сопоставимые величины общего холестерина сыворотки крови у пациентов с гипертонической болезнью были ранее установлены также другими петербургскими авторами [19].

#### Диетические подходы к коррекции дислипидемии у лиц пожилого возраста

Следует отметить, что пожилые пациенты подвержены большому риску побочных эффектов при приеме гиполипидемических средств, поэтому коррекцию нарушений липидного обмена у них следует начинать с немедикаментозных мер, уделив особое внимание диете, рациональной физической активности, прекращению курения. Вместе с тем важно подчеркнуть, что пожилой возраст как таковой не следует рассматривать в качестве фактора риска низкой приверженности к нелекарственной и фармакологической терапии [20].

Важным обстоятельством является достижение и поддержание нормальной массы тела. Количество потребляемого холестерина не должно превышать 200 мг в сутки. Жирные кислоты, потребляемые с пищей, должны составлять менее 30 % от общего калоража. Следует оптимизировать рацион питания таким образом, чтобы насыщенные жирные кислоты не превышали 7 %, полиненасыщенные жирные кислоты — 10 %, а мононенасыщенные жирные кислоты составляли от 10 до 15 % общего количества потребляемых калорий. Белки и углеводы в рационе должны обеспечивать 10–20 и 50–60 % общего калоража соответственно. Пациентам следует рекомендовать регулярное выполнение аэробных динамических физических нагрузок, прекращение курения, адекватное лечение сопутствующей АГ с достижением целевого уровня артериального давления, контроль гликемии с поддержанием величин гликированного гемоглобина у лиц с сахарным диабетом на уровне менее 7,0 %. Нет твердых доказательств того, что строгое выполнение диетических рекомендаций само по себе снижает риск возникновения сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов. Установлено, что длительное (не менее двух лет) соблюдение должного режима физической активности в сочетании со снижением массы тела ассоциировано со значительным увеличением содержания в сыворотке ХС ЛПВП (на 4–9 %), некоторым уменьшением уровня триглицеридов (на 0–9 %) и отсутствием существенных изменений в уровне общего холестерина и ХС ЛПНП [21].

#### Липидснижающая фармакотерапия. Возможности статинов

Липидснижающие препараты включают ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины), секвестранты желчных кислот, никотиновую кислоту, фибраты, эзетимиб, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты. К статинам относятся флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин, питавастатин. Статины уменьшают биосинтез холестерина вследствие конку-

рентного подавления активности фермента ГМГ-КоА редуктазы, катализирующего конверсию ГМГ-КоА в мевалонат, являющегося предшественником холестерина. Этот эффект приводит к повышению числа рецепторов печени к ЛПНП и тем самым увеличивает клиренс ЛПНП из плазмы, сопровождаясь уменьшением содержания в ней уровня холестерина.

В ряде исследований весьма убедительно была продемонстрирована польза снижения уровня общего холестерина в интересах вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных пожилого возраста. Скандинавское исследование 4S, охватившее 4444 мужчин и женщин в возрасте от 35 до 70 лет (1021 из которых были в возрасте от 65 до 70 лет) с ИБС и гиперхолестеринемией, показало, что симвастатин в суточной дозе 20–40 мг по сравнению с плацебо снижал сывороточный уровень общего холестерина на 25 %, ХС ЛПНП — на 35 %, триглицеридов — на 10 %, повышал сывороточный уровень ХС ЛПВП на 8 % [22]. За период наблюдения (средняя продолжительность — 5,4 года) симвастатин обеспечил достоверное по сравнению с плацебо снижение риска общей смертности на 30 %, смертности от ИБС — на 42 %, смертности от инсульта — на 30 %, уменьшил частоту возникновения новых случаев стенокардии на 26 %, новых случаев перемежающейся хромоты — на 38 %, общую продолжительность нахождения в стационарах по различным причинам — на 34 % [22]. Снижение риска возникновения коронарных событий, наблюдавшееся на фоне применения симвастатина, оказалось сопоставимым у мужчин и женщин, а также у лиц молодого и пожилого возраста. Так, было отмечено более чем двукратное уменьшение абсолютного риска общей смертности как среди лиц старше, так и моложе 65 лет. Важно то, что после завершения исследования повторно проведенный анализ (в среднем через 7,4 года от начала проекта) также позволил констатировать пользу симвастатина в сравнении с плацебо применительно к риску общей смертности (снижение риска на 30 %) и смертности от ИБС (снижение риска на 38 %) [23].

В пятилетнем исследовании CARE, в котором было рандомизировано 4159 человек в возрасте 21–75 лет (в том числе 1283 пациента в возрасте 65–75 лет) с инфарктом миокарда, уровнем общего холестерина в сыворотке крови менее 240 мг/дл (6,2 ммоль/л), уровнем ХС ЛПНП 115 мг/дл и более (3,0 ммоль/л) были изучены эффекты правастатина по сравнению с плацебо [24]. К моменту завершения исследования подгруппа пациентов, получавших правастатин, в сравнении с группой плацебо, характеризовалась снижением риска главных коронарных событий на 35 % среди лиц с исходным уровнем ХС ЛПНП более 150 мг/дл (3,8 ммоль/л) ( $p < 0,05$ ), на 26 % среди пациентов с исходным уровнем ХС ЛПНП от 125 до 150 мг/дл (3,2–3,8 ммоль/л) ( $p < 0,05$ ) и на 3 % среди субъектов с уровнем ХС ЛПВП от 115 до 124 мг/дл (3,0–3,2 ммоль/л) ( $p > 0,05$ ). Относительное снижение риска главных коронарных событий составило 20 % у мужчин и 46 % у женщин. Среди пожилых участников исследования CARE правастатин по сравнению с плацебо снизил риск смертности от ИБС на 45 %, частоту

возникновения главных коронарных событий — на 32 %, потребность в реваскуляризации миокарда — на 32 %, риск возникновения инсульта — на 40 % [25]. По результатам исследования CARE было обнаружено, что для предупреждения одного главного коронарного события и одной смерти от ИБС на протяжении пяти лет необходимо осуществить лечение правастатином 11 и 22 пожилых пациентов соответственно. Применение правастатина на протяжении пяти лет у тысячи пожилых пациентов позволило предупредить 225 госпитализаций в кардиологические стационары, в то время как назначение данного препарата у тысячи молодых пациентов на протяжении этого периода времени позволило предупредить 121 госпитализацию.

Плацебо-контролируемое исследование LIPID, посвященное оценке эффективности правастатина у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию, убедительно продемонстрировало пользу статина как у лиц молодого, так и пожилого возраста. Восемилетнее наблюдение за 3514 участниками проекта в возрасте 65–75 лет показало, что применение правастатина сопровождалось уменьшением общей смертности на 21 %, смертности от ИБС — на 24 %, потребности в операциях коронарного шунтирования — на 34 % [26]. Лечение правастатином тысячи пожилых пациентов на протяжении шести лет позволило предупредить 30 смертей от всех причин, 28 нефатальных инфарктов миокарда, 9 нефатальных инсультов, 23 операции коронарного шунтирования, 82 госпитализации в связи с нестабильной стенокардией.

В плацебо-контролируемом мега-исследовании Heart Protection Study (рандомизировано 20536 человек, из которых 5806 составили лица в возрасте 70–80 лет) были изучены эффекты симвастатина (40 мг/сутки) у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с исходным уровнем общего холестерина сыворотки крови не менее 135 мг/дл (3,4 ммоль/л) [27]. За пятилетний период наблюдения симвастатин по сравнению с плацебо обеспечил значительное снижение риска возникновения конечных точек: смертности от всех причин — на 13 %, сердечно-сосудистой смертности — на 17 %, частоты главных коронарных событий — на 27 %, инсультов — на 25 %, сердечно-сосудистых хирургических вмешательств — на 24 %. Установленная польза активного лечения не зависела от возрастной и гендерной принадлежности и исходного уровня липидов. Риск возникновения первого главного коронарного события был снижен вследствие применения симвастатина на 24 % среди лиц моложе 65 лет, на 23 % среди участников проекта в возрасте 65–69 лет, на 18 % среди пациентов в возрасте от 70 до 80 лет на момент включения в проект. У 3500 участников исследования HPS исходный уровень ХС ЛПНП оказался ниже 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Применение симвастатина у этих пациентов (повлекшее снижение ХС ЛПНП с 97 до 65 мг/дл) ассоциировалось с таким же уменьшением сердечно-сосудистого риска, как и у лиц с большими исходными значениями ХС ЛПНП. Результаты исследования HPS позволили заключить, что применение симвастатина показано пациентам высоко-

го сердечно-сосудистого риска независимо от исходных уровней липидов, пола и возраста.

Специально спланированное в интересах оценки эффективности применения статинов у пожилых людей трехлетнее плацебо-контролируемое исследование PROSPER (5804 пациентов высокого кардиоваскулярного риска в возрасте 70–82 лет) показало достоверную пользу правастатина в отношении смертности от ИБС, частоты возникновения нефатальных инфарктов, транзиторных ишемических атак. Риск возникновения мозгового инсульта на фоне приема правастатина снизился существенно [28].

3086 пациентов-участников исследования MIRACL (средний возраст — 65 лет) с острым коронарным синдромом и средним уровнем ХС ЛПНП 124 мг/дл (3,2 ммоль/л) были рандомизированы в группы аторвастатина (80 мг/сутки) или плацебо. Продолжительность наблюдения составила 16 недель [29]. К моменту завершения исследования уровень ХС ЛПНП возрос на 12 % у лиц, получавших плацебо, и уменьшился на 40 % у пациентов, получавших аторвастатин. В группе активного лечения наблюдалось достоверное снижение риска общей смертности, возникновения инфаркта миокарда и инсульта.

Сравнительная оценка интенсивного и умеренного подходов к коррекции липидных нарушений у пациентов с острым коронарным синдромом была осуществлена в исследовании Aggrastat to Zocor trial (A to Z) [30]. В проекте приняли участие 4497 пациентов с острым коронарным синдромом (средний возраст — 61 год), имеющих уровень общего холестерина не более 250 мг/дл (6,5 ммоль/л). Группа интенсивного лечения предполагала применение симвастатина в дозе 40–80 мг в сутки, группа умеренного лечения предполагала схему плацебо + симвастатин в дозе 20 мг/сутки. Средняя продолжительность наблюдения составила 721 день. По истечении указанного срока, интенсивный подход продемонстрировал свои преимущества в отношении общей смертности (-21 %,  $p = 0,08$ ), сердечно-сосудистой смертности (-25 %,  $p = 0,05$ ), риска декомпенсации сердечной недостаточности (-28 %,  $p = 0,04$ ).

Проспективный мета-анализ данных, полученных в 14 рандомизированных исследованиях с участием 90056 больных, показал, что применение статинов способно безопасно снижать пятилетнюю встречаемость главных коронарных событий, инсультов приблизительно на 20 % на каждые 38,7 мг/дл (1 ммоль/л) снижения ХС ЛПНП [31]. По данным этого мета-анализа, прием статинов не ассоциировался с увеличением риска возникновения онкологических заболеваний, а встречаемость рабдомиолиза на протяжении пятилетней гипополипидемической терапии составила 0,01 %.

12-месячное исследование SAGE, в которое было включено 893 амбулаторных пациента с ИБС в возрасте 65–85 лет с электрокардиографическими признаками ишемии миокарда, убедительно продемонстрировало пользу аторвастатина (80 мг/сутки) по сравнению с правастатином (40 мг/сутки) по показателю риска сердечно-сосудистых осложнений (-21 %) и общей смер-



# Забота о главном



- ЗОКОР – мощная защита



- РЕНИТЕК – оригинальный эналаприл



- КО-РЕНИТЕК – две силы в одной таблетке



000 "МСД Фармасьютикалс" Россия, 115093, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, тел.: +7 (495) 916-71-00, Факс: +7 (495) 916-70-94, [www.merck.com](http://www.merck.com)

Перед применением любых препаратов, упомянутых в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

05-2013-ZCR-05-2011-RUS-004-JA



Забота о главном

ности (-67 %). Вместе с этим прием каждого препарата ассоциировался с достоверным уменьшением выраженности ишемических эпизодов, оцененных по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы [32]. В исследовании SPARCL 4731 пациент (средний возраст — 63 года) с наличием в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки, с уровнем ХС ЛПНП сыворотки от 100 до 190 мг/дл и отсутствием признаков ИБС был рандомизирован в группу аторвастатина (80 мг/сутки) или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,9 года. Результаты исследования свидетельствовали об относительном снижении риска возникновения ишемического инсульта (на 16 %) и главных коронарных событий (на 20 %) на фоне применения аторвастатина. Изучаемый статин преимущественно снижал риск развития ишемических мозговых инсультов. Среди 492 пациентов, перенесших ишемический инсульт, 218 принимали аторвастатин и 274 — плацебо. Влияние статина на риск геморрагических инсультов было не столь очевидным: в 55 случаях из 88 геморрагический инсульт произошел на фоне приема статина и в 33 случаях — на фоне приема плацебо. Однако важно подчеркнуть, что геморрагические инсульты были фатальными в равном числе случаев: 17 в группе аторвастатина и 18 в группе плацебо. Наиболее подвержены геморрагическому инсульту оказались мужчины, имевшие в анамнезе церебральные кровоизлияния до включения в исследование [33, 34].

В пилотном исследовании R.L. Sacco et al. (2007) была установлена польза применения статина в остром периоде ишемического инсульта. Так, применение симвастатина в дозе 40 мг на протяжении 7 дней, а затем в дозе 20 мг в течение 90 дней сопровождалось достоверным улучшением общего и цереброваскулярного прогноза относительно плацебо [35]. Установлено, что симвастатин, назначенный в течение 24 часов от начала развития симптоматики инсульта, достоверно снижает концентрацию фактора некроза опухоли альфа [36]. Текущие рекомендации предполагают назначение статинов пациентам с инсультом или транзиторной ишемической атакой с приведением уровня ХС ЛПНП к величине менее 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) или менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) у больных исходно высокого кардиоваскулярного риска.

17082 практически здоровых человека (средний возраст — 66,3 года) с уровнем ХС ЛПНП сыворотки менее 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) и уровнем высокочувствительного С-реактивного белка более 2,0 мг/дл, ставшие участниками исследования JUPITER, были разделены на когорты по приему розувастатина в суточной дозе 20 мг и плацебо. Средняя продолжительность лечения составила 1,9 года. К моменту завершения проекта активное лечение по сравнению с плацебо ассоциировалось со снижением сывороточного уровня ХС ЛПНП на 50 %, уровня С-реактивного белка — на 37 %, риска сердечно-сосудистых осложнений, включая летальные исходы, — на 44 %. Полученные данные подчеркнули важность применения статинов у пожилых пациентов высокого риска в интересах первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [37].

В проспективном наблюдении за 1410 пожилыми пациентами, средний возраст которых на момент включения в исследование составил 81 год, перенесшими ранее инфаркт миокарда, имеющими уровень ХС ЛПНП в сыворотке 125 мг/дл (3,2 ммоль/л) и более, была оценена польза статинов [38, 39]. Указанный класс препаратов принимали 48 % участников исследования. По мере завершения трехлетнего наблюдения было установлено, что применение статинов ассоциировалось с уменьшением риска фатальных и нефатальных инфарктов миокарда на 50 %, инсультов — на 60 %. Примечательно, что у лиц в возрасте старше 90 лет польза статинов оказалась статистически значимой применительно к риску возникновения новых коронарных событий и несущественной применительно к риску возникновения инсультов [39].

В данном исследовании была доказана целесообразность выраженного снижения атерогенных показателей липидного спектра. Так, у пациентов, уровень ХС ЛПНП которых к моменту завершения наблюдения соответствовал диапазону 90–99 мг/дл (2,3–2,6 ммоль/л), риск перенесенного в ходе исследования коронарного события составил 48 %, а риск инсульта — 16 %. Вместе с тем среди пациентов, уровень ХС ЛПНП которых к моменту завершения исследования оказался менее 90 мг/дл (2,3 ммоль/л), риск вновь выявленного в ходе исследования коронарного события составил 20 %, а риск инсульта — 7 % [40].

Сходные результаты были получены в другом observationalном проспективном исследовании, в котором приняли участие 529 пожилых пациентов (средний возраст — 79 лет, уровень ХС ЛПНП в сыворотке — 125 мг/дл, или 3,2 ммоль/л, и более, продолжительность наблюдения — 29 месяцев), перенесших ранее инфаркт миокарда и страдающих сахарным диабетом. 53 % участников проекта принимали статины. К моменту завершения исследования группа активного лечения характеризовалась снижением риска возникновения фатальных и нефатальных инфарктов миокарда на 37 % и инсультов — на 47 % [41].

Важность достижения целевых уровней ХС ЛПНП у пожилых лиц с перенесенным ранее инфарктом миокарда была продемонстрирована в проспективном исследовании IDEAL. Пациенты-участники исследования были рандомизированы на когорты по применению аторвастатина (4439 человек) в суточной дозе 80 мг (интенсивный подход) и симвастатина (4449 человек) в суточной дозе 20–40 мг (традиционный подход). В ходе лечения средний уровень ХС ЛПНП достиг 81 мг/дл (2,1 ммоль/л) в группе пациентов, принимающих аторвастатин, и 104 мг/дл (2,7 ммоль/л) — в группе симвастатина. К моменту завершения наблюдения (средняя продолжительность составила 4,9 года) группа интенсивного лечения характеризовалась относительным достоверным снижением риска сердечно-сосудистых событий на 13 % [42].

G. Ravipati et al. (2006) на протяжении 26 месяцев наблюдали за 449 пациентами с выраженным атеросклерозом сонных артерий, 66 % из которых принимали статины, а 34 % не получали липидснижающей терапии [43]. К исходу исследования была установлена польза

статинов, а именно относительное уменьшение риска возникновения нового инсульта, или инфаркта миокарда, или смерти на 87 %.

У 130 пожилых пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты R. Sukhija et al. (2006) изучили пользу назначения статинов на протяжении двухлетнего наблюдения за динамикой диаметра аневризматически измененной аорты [44]. Так, средний диаметр брюшной аорты на уровне аневризмы у лиц, получавших статины на начальном этапе, составил 4,6 см, а к исходу наблюдения — 4,5 см. Пациенты, не получавшие гиполипидемической терапии, характеризовались приростом указанного показателя с 4,5 до 5,3 см.

Мета-анализ девяти исследований (19 569 больных в возрасте 65–82 лет), выполненный J. Afilalo et al. (2008), показал способность статинов уменьшать риск общей смертности на 22 % и риск возникновения нового инсульта на 25 % [45]. В мета-анализе исследований, охвативших 58332 пациентов, принимавших статины, и 139219 субъектов, не получавших гиполипидемическую терапию, убедительно была доказана польза назначения статинов в отношении риска развития почечной дисфункции. Примечательно, что нефропротективная эффективность статинов существенно не зависела от их липидснижающей способности [46].

J.M. Foody et al. (2006), осуществив анализ базы данных Medicare, содержащей информацию о 54960 пожилых пациентах с застойной сердечной недостаточностью (средний возраст — 79 лет), успешно выписанных из стационаров, показали, что применение статинов в последующем (17 % пациентов) ассоциировалось с уменьшением риска смертельного исхода на 20 % в течение одного года и на 18 % в течение трех лет [47].

Вместе с тем двойное слепое плацебо-контролируемое исследование GISSI-HF (средняя продолжительность — 3,9 года), проведенное среди 4574 пациентов с застойной

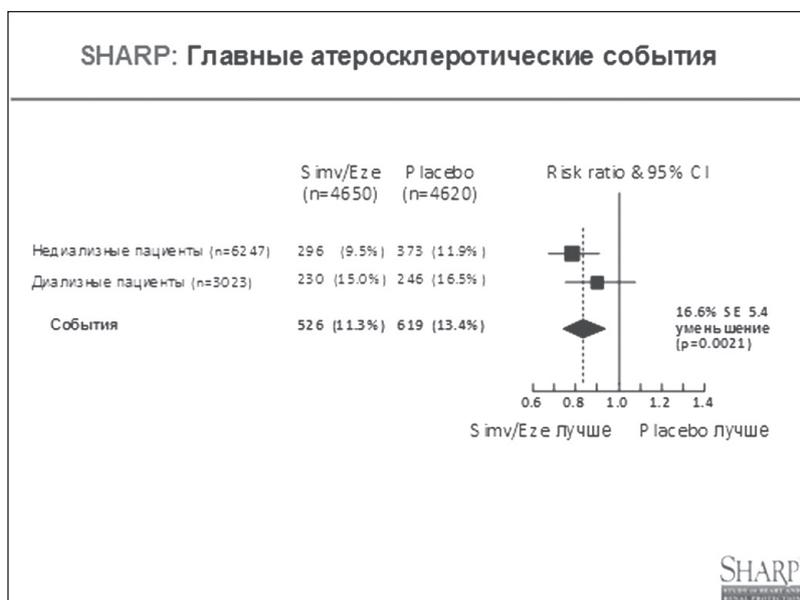
сердечной недостаточностью, не позволило установить пользы розувастатина, назначавшегося в суточной дозе 10 мг, относительно плацебо, применительно к общему и сердечно-сосудистому прогнозу [48].

Пошаговый регрессионный анализ применения статинов у больных застойной сердечной недостаточностью (общее количество больных — 529, средняя фракция выброса — 29 %, средний период наблюдения — 34 месяца) с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) убедительно показал их пользу в отношении уменьшения риска срабатывания ИКД (на 65 %) и увеличения продолжительности дожития до летального исхода (на 82 %) [49].

Общепопуляционная оценка выделительной функции почек у 9806 жителей Германии в возрасте 50–74 лет показала, что у 17,4 % присутствуют критерии хронической болезни почек. При этом каждый четвертый субъект с наличием хронической болезни почек был в возрасте 70–74 лет [50]. Субанализ исследования Heart Protection Study, выполненный у 1329 пациентов с хронической болезнью почек, показал, что пятилетний прием симвастатина в дозе 40 мг/сутки ассоциирован с относительным снижением риска прогрессирования почечной недостаточности на 28 % по сравнению с плацебо [51].

Исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection) позволило позитивно взглянуть на возможность комбинированного применения симвастатина и ингибитора кишечной абсорбции холестерина эзетимиба на кардиоваскулярный прогноз пациентов с хронической болезнью почек. В исследование было включено 9270 пациентов с уровнем креатинина сыворотки  $\geq 130$  мкмоль/л у женщин и  $\geq 150$  мкмоль/л у мужчин без наличия в анамнезе инфарктов миокарда и операций реваскуляризации (средний возраст — 62 года). 3023 участника исследования находились на хроническом гемодиализе [52].

**Рисунок. Риск возникновения главных атеросклеротических событий (смерть от ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда, ишемический инсульт или любая реваскуляризация) у пациентов-участников исследования SHARP на фоне применения комбинации симвастатина и эзетимиба по сравнению с плацебо**



Средняя скорость клубочковой фильтрации у недиализных пациентов составила 27 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В ходе пятилетнего лечения больных симвастатином в сочетании с эзетимибом в сравнении с плацебо было достигнуто достоверное уменьшение риска главных атеросклеротических событий (на 16,6 %,  $p = 0,002$ ) (рис.), риска инсульта (на 19 %,  $p = 0,04$ ), потребности в операциях реваскуляризации миокарда (на 21 %,  $p = 0,004$ ) и незначительное уменьшение общей смертности (на 2,1 %,  $p = 0,63$ ) [53]. Польза применения комбинации симвастатина и эзетимиба оказалась максимальной среди пациентов старшего возраста. Так, риск главных атеросклеротических событий в группе активного лечения составил 9 % среди лиц в возрасте 40–69 лет и 17 % среди пациентов в возрасте 70 лет и старше, в то время как в группе плацебо риск таких событий составил 10 % среди лиц в возрасте 40–69 лет и 21 % среди пациентов в возрасте 70 лет и старше. Важно подчеркнуть, что применение комбинации симвастатина и эзетимиба характеризовалось хорошим профилем переносимости, а риск возникновения онкологических заболеваний не отличался от такового в группе плацебо.

#### **Вопросы безопасности терапии статинами у лиц пожилого возраста**

Некоторые обсервационные исследования показали, что статины способны снижать когнитивную функцию [54, 55]. Неблагоприятные когнитивные эффекты статинов в своем большинстве представлены в виде описания клинических случаев [56–58] или же научного анализа небольших групп в несколько десятков человек [59]. Однако крупномасштабные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, такие как Heart Protection Study и PROSPER, не продемонстрировали ухудшения когнитивной функции на фоне применения симвастатина и правастатина соответственно [27, 60]. Существует предположение, что используемые благоприятные лекарственные взаимодействия, включающие статины, у пожилых лиц способствуют снижению риска инсульта, а, следовательно, и постинсультной деменции. Некоторые факторы позволяют интерпретировать различия результатов малых и больших исследований. Речь, в частности, идет о более детальном и прицельном изучении когнитивной функции в специально спланированных проектах. Пренебрегать указаниями на возможность более быстрого развития у старого человека признаков сосудистой деменции на фоне применения статинов, безусловно, нельзя, поскольку это может иметь отношение не только к ухудшению качества жизни, но и повлечь за собой риск летальных исходов некардиального происхождения. С учетом прогрессивного старения населения и роста частоты назначений статинов в популяции назрела явная необходимость проведения специально спланированных многоцентровых исследований, чтобы окончательно определить позиции статинов в отношении когнитивного статуса пациентов пожилого и старческого возраста.

В интересах оценки степени риска возникновения онкологических заболеваний на фоне приема статинов

был проведен мета-анализ 26 рандомизированных контролируемых исследований с включением в каждое из них не менее 100 человек и средней продолжительностью не менее одного года [61]. В общей сложности участниками мета-анализа сравнительных исследований стали 86936 пациентов, часть из которых принимали статины. Мета-анализ показал, что в процессе исследований наблюдалось 6662 случая диагностики онкозаболеваний и 2407 обусловленных ими летальных исходов. Оказалось, что применение статинов как таковое не ассоциировалось с увеличением онкологического риска. Не было также установлено различий в локализациях онкопроцесса у лиц, получавших и не получавших статины.

Данные Шведского регистра больных инфарктом миокарда позволили не только составить представление о пользе применения статинов у лиц старческого возраста, но и безопасности этого класса препаратов [62]. Авторами были отобраны 6738 пациентов, средний возраст которых составил 83 года, выживших в течение одного года после перенесенного инфаркта миокарда. В ходе дальнейшего наблюдения (максимально до пяти лет) было установлено, что смертность в группе применения статинов оказалась на 48 % ниже, чем в группе без гиполипидемической терапии. Доля участников исследования, у которых были диагностированы онкологические заболевания за период наблюдения, оказалась сопоставимой в группах применения статинов (12,3 на 1000 пациентов/лет) и группе сравнения (16,6 на 1000 пациентов/лет).

#### **Нормативы липидных показателей у пациентов пожилого возраста**

Рекомендации, разработанные на основе Национальной образовательной программы США, предписывают не зависящую от возраста необходимость снижения уровня ХС ЛПНП в сыворотке до 100 и менее мг/дл у пациентов с ИБС, другими клиническими формами атеросклероза, сахарным диабетом, а также у лиц с двумя и более факторами риска, имеющими 10-летний риск возникновения сердечно-сосудистых событий более 20 % [63]. Для пожилых пациентов с двумя и более факторами риска, у которых 10-летний риск возникновения сердечно-сосудистых событий составляет 10–20 %, рекомендуемый уровень ХС ЛПНП соответствует значениям менее 130 мг/дл.

В более поздней версии NCEP III (2004) обозначена категория лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска с рекомендуемым уровнем ХС ЛПНП менее 70 мг/дл [64]. Для пациентов умеренно высокого риска (два и более фактора риска, у которых 10-летний риск возникновения сердечно-сосудистых событий составляет 10–20 %) предписано поддержание уровня ХС ЛПНП, не превышающего 100 мг/дл. Тем не менее вопрос о целевых уровнях липидов у старых людей продолжает оставаться предметом дискуссий [65, 66], особенно с учетом относительно небольшой ожидаемой продолжительности дожития, более высокой, чем у молодых лиц, вероятности манифестации побочных

эффектов, включая развитие когнитивных нарушений, а также повышенного риска рецидива церебральных кровоизлияний.

#### Литература

- American Heart Association. Older Americans and cardiovascular diseases statistics. 2004. Available at: <http://www.americanheart.org/download-theheart/1136584495498OlderAm06.pdf>. Accessed August 2008.
- Aronow W.S., Frishman W.H. Management of hypercholesterolemia in older persons for the prevention of cardiovascular disease // *Cardiol. Rev.* — 2010. — Vol. 13, № 3. — P. 132–140.
- Wong N.D., Wilson P.W., Kannel W.B. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 115, № 9. — P. 687–693.
- Aronow W.S., Ahn C. Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 1996. — Vol. 77, № 10. — P. 864–866.
- Castelli W.P., Wilson P.W., Levy D. et al. Cardiovascular risk factors in the elderly // *Am. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 63, № 16. — P. 12H–19H.
- Lavie C.J., Milani R.V. National Cholesterol Education Program's recommendations, and implications of «missing» high-density lipoprotein cholesterol in cardiac rehabilitation programs // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68, № 10. — P. 1087.
- Corti M.C., Guralnik J.M., Salive M.E. et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons // *J. Am. Med. Assoc.* — 1995. — Vol. 274, № 7. — P. 539–544.
- Corti M.C., Guralnik J.M., Salive M.E. et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 126, № 10. — P. 753–760.
- Reuben D.B., Ix J.H., Greendale G.A. et al. The predictive value of combined hypoalbuminemia and hypocholesterolemia in high functioning community-dwelling older persons: MacArthur studies of successful aging // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1999. — Vol. 47, № 4. — P. 402–406.
- Ettinger W.H., Sun W.H., Brinkley N. et al. Interleukin-6 causes hypocholesterolemia in middle-aged and old rhesus monkeys // *J. Gerontol.* — 1995. — Vol. 50A. — P. M137–M140.
- Wolf P.A. Cerebrovascular disease in the elderly // In: Tresch D.D., Aronow W.S., eds. // *Cardiovascular disease in the elderly patient.* — NY: Marcel Dekker, Inc, 1994. — P. 125–147.
- Aronow W.S., Ahn C. Correlation of serum lipids with the presence or absence of atherothrombotic brain infarction and peripheral arterial disease in 1834 men and women aged 62 years // *Am. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 73, № 13. — P. 995–997.
- Suryadevara V., Storey S.G., Aronow W.S. et al. Association of abnormal serum lipids in elderly persons with atherosclerotic vascular disease and dementia, atherosclerotic vascular disease without dementia, dementia without atherosclerotic vascular disease, and no dementia or atherosclerotic vascular disease // *J. Gerontol. Med. Sci.* — 2003. — Vol. 58A, № 9. — P. 859–861.
- Wannamethee S.G., Shaper G., Ebrahim S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men // *Stroke.* — 2000. — Vol. 31, № 8. — P. 1882–1888.
- Bassuk S.S., Wypij D., Berkman L.F. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly // *Am. J. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 151, № 7. — P. 676–688.
- Zimetbaum P., Frishman W.H., Ooi W.L. et al. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly: the Bronx Aging Study // *Arterioscler. Thromb.* — 1992. — Vol. 12, № 4. — P. 416–423.
- Barsukov A., Bagaeva Z., Rezvantsev M., Shoustov S. Some metabolic patterns in essential hypertensive patients with different types of left ventricular hypertrophy // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 2, Suppl. 4. — P. 90–91.
- Барсуков А.В., Свеклина Т.С., Шустов С.Б. и др. Лабораторные маркеры кардиоваскулярного прогноза у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом и фибрилляцией предсердий // *Вестн. Чуваш. гос. педагогич. ун-та.* — 2010. — № 4. — С. 12–17.
- Соколова Л.А., Красильникова Е.И., Костромина Н.А. Метаболические изменения при гипертонической болезни // *Артериальн. гипертенз.* — 1997. — Т. 3, № 1, прил. — С. 54–55.
- Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции // *Артериальн. гипертенз.* — 2004. — Т. 10, № 3. — С. 137–142.
- Ades P.A., Poehlman E.T. The effect of exercise training on serum lipids in the elderly // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* — 1996. — Vol. 5, № 5. — P. 27–34.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344, № 8934. — P. 1383–1389.
- Pedersen T.R., Wilhelmsen L., Faergeman O. et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86, № 3. — P. 257–262.
- Lewis S.J., Sacks F.M., Mitchell J.S. et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32, № 1. — P. 140–146.
- Plehn J.F., Davis B.R., Sacks F.M. et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99, № 2. — P. 216–223.
- The LIPID Study Group. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359, № 9315. — P. 1379–1387.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360, № 9326. — P. 7–22.
- 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. — Vol. 360, № 9346. — P. 1623–1630.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 285, № 13. — P. 1711–1718.
- de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes phase Z of the A to Z trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2004. — Vol. 292, № 11. — P. 1307–1316.
- Cholesterol treatment trialists' (CTT) collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366, № 9493. — P. 1267–1278.
- Deedwania P., Stone P.H., Merz C.N. et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE) // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 6. — P. 700–707.
- Chaturvedi S., Zivin J., Breazna A. et al; for the SPARCL investigators. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack // *Neurology.* — 2009. — Vol. 72, № 8. — P. 688–694.
- Goldstein L.B., Amarenco P., Szarek M. et al. on behalf of the SPARCL investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study // *Neurology.* — 2008. — Vol. 70, № 24, Pt. 2. — P. 2364–2370.
- Sacco R.L., Chong J.Y., Prabhakaran S., Elkind M.S. Experimental treatments for acute ischemic stroke // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369, № 9558. — P. 331–341.
- Szczepanska-Szerej A., Kurzepa J., Wojczal J., Stelmasiak Z. Simvastatin-induced prevention of the increase in TNF-alpha level in the acute phase of ischemic stroke // *Pharmacol. Rep.* — 2007. — Vol. 59, № 1. — P. 94–97.
- Ridker P.M., Danielson E., Francisco M.I. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 21. — P. 2195–2207.
- Aronow W.S., Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol > or = 125 mg/dL treated with statins versus no lipid-lowering drug // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89, № 1. — P. 67–69.
- Aronow W.S., Ahn C., Gutstein H. Incidence of new atherothrombotic brain infarction in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol > or = 125 mg/dL treated with statins

versus no lipid-lowering drug // *J. Gerontol. Med. Sci.* — 2002. — Vol. 57A, № 5. — P. M333–M335.

40. Aronow W.S., Ahn C. Frequency of congestive heart failure in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol  $>$  or  $=$  125 mg/dL treated with statins versus no lipid-lowering drug // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 90, № 2. — P. 147–149.

41. Aronow W.S., Ahn C. Reduction of coronary events with aspirin in older patients with prior myocardial infarction treated with and without statins // *Heart Dis.* — 2002. — Vol. 4, № 3. — P. 159–161.

42. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2005. — Vol. 294, № 19. — P. 2437–2445.

43. Ravipati G., Aronow W.S., Ahn C. et al. Incidence of new stroke or new myocardial infarction or death in patients with severe carotid arterial disease treated with and without statins // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 98, № 9. — P. 1170–1171.

44. Sukhija R., Aronow W.S., Sandhu R., Kakar P., Babu S. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 97, № 2. — P. 279–280.

45. Afilalo J., Duque G., Steele R. et al. Statins for secondary prevention in elderly patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51, № 1. — P. 37–45.

46. Sukhija R., Bursac Z., Kakar P. et al. Effect of statins on the development of renal dysfunction // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 101, № 7. — P. 975–979.

47. Foody J.M., Shah R., Galusha D. et al. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113, № 8. — P. 1086–1092.

48. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372, № 9645. — P. 1231–1239.

49. Desai H., Aronow W.S., Ahn C. et al. Incidence of appropriate cardioverter-defibrillator shocks and mortality in patients with heart failure treated with combined cardiac resynchronization plus implantable cardioverter-defibrillator therapy versus implantable cardioverter-defibrillator therapy // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 15, № 1. — P. 37–40.

50. Zhang Q.L., Koenig W., Raum E. et al. Epidemiology of chronic kidney disease: results from a population of older adults in Germany // *Prev. Med.* — 2009. — Vol. 48, № 2. — P. 122–127.

51. Zolkiewicz M., Sucajtys E., Chmielewski M. et al. Increased rate of cholesterogenesis — a possible cause of hypercholesterolemia in experimental chronic renal failure in rats // *Horm. Metab. Res.* — 2002. — Vol. 34, № 5. — P. 234–237.

52. Baigent C., Landry M. Study of heart and renal protection (SHARP) // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63. — P. S207–S210.

53. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.

54. Jick H., Zomberg G.L., Jick S.S. et al. Statins and the risk of dementia // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356, № 9242. — P. 1627–1631.

55. Rockwood K., Kirkland S., Hogan D.B. et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people // *Arch. Neurol.* — 2002. — Vol. 59, № 2. — P. 223–227.

56. King D.S., Jones D.W., Wofford M.R. et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin // Presented at the American College of Clinical Pharmacy Spring Practice and Research Forum. — Salt Lake City, 2001, April 22–25.

57. King D.S., Wilburn A.J., Wofford M.R. et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin // *Pharmacotherapy.* — 2003. — Vol. 23, № 12. — P. 1663–1667.

58. Orsi A., Sherman O., Woldeselassie Z. Simvastatin-associated memory loss // *Pharmacotherapy.* — 2001. — Vol. 21, № 6. — P. 767–769.

59. Wagstaff L.R., Mitton M.W., Arvik B.M., Doraiswamy P.M. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature // *Pharmacotherapy.* — 2003. — Vol. 23, № 7. — P. 871–880.

60. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study // *J. Neurol.* — Vol. 257, № 1. — P. 85–90.

61. Dale K.M., Coleman C.I., Henyan N.N. et al. Statins and cancer risk: a meta-analysis // *J. Am. Med. Assoc.* — 2006. — Vol. 295, № 1. — P. 74–80.

62. Gransbo K., Melander O., Wallentin L. et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-infarction patients receiving statin treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55, № 13. — P. 1362–1369.

63. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment: Panel III) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.

64. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation.* — 2004. — Vol. 1, № 10. — P. 227–239.

65. Warshafsky S., Packard D., Marks S.J. et al. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke // *J. Gen. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 14, № 12. — P. 763–774.

66. Vergouwen M.D., de Haan R.J., Vermeulen M., Roos Y.B. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39, № 2. — P. 497–502.