



Cykl „Geriatra” koordynowany przez
prof. dr. hab. med. Waldemara Banasiaka,¹
prof. dr. hab. med. Tomasza Grodzickiego,²
prof. dr. hab. med. Piotra Ponikowskiego,³
prof. dr. hab. med. Mariana Zembal⁴

¹ Kierownik Ośrodka Chorób Serca WSK we Wrocławiu

² Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum UJ w Krakowie

³ Kierownik Kliniki Kardiologii Ośrodka Chorób Serca WSK we Wrocławiu

⁴ Dyrektor Śląskiego Centrum Chorób Serca, Kierownik Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii i Transplantologii ŚUM w Zabrze

Jak leczyć zaburzenia lipidowe u pacjentów w wieku podeszłym i starszym

lek. Marcin Welnicki

prof. nadzw. dr hab. med. Artur Mamcarz

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 5(182): 51-55

W SKRÓCIE

Dyslipidemia jest najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, które stanowią na świecie główną przyczynę zgonów. Farmakoterapia zaburzeń lipidowych za pomocą inhibitorów HMG-CoA (statyn) ma udowodnioną skuteczność w redukcji ryzyka zgonu, zarówno w ramach prewencji wtórnej, jak i pierwotnej. Skuteczność leków tej grupy, obserwowana w kolejnych badaniach klinicznych z randomizacją, jest niezależna od wieku pacjenta. Standardy nie określają jednak jasno zasad, którymi należy kierować się w przypadku wdrażania lub kontynuacji leczenia hipolipemizującego u pacjentów w wieku podeszłym, zwłaszcza u osób po 80. r.ż. Jest to grupa wiekowa reprezentowana w badaniach klinicznych nielicznie. W artykule podjęto próbę odpowiedzi na pytanie zawarte w tytule, odwołując się do nielicznych badań dotyczących statyn, przeprowadzonych z udziałem pacjentów w wieku podeszłym.

Wstęp

Zaburzenia gospodarki lipidowej to najczęstszy czynnik ryzyka chorób układu krążenia – pierwszej pod względem częstości przyczyny zgonów na całym świecie. Badania przeprowadzone na przełomie XX i XXI w. dostarczyły dowodów na istnienie liniowego związku pomiędzy stężeniem cholesterolu frakcji LDL (*low density lipoproteins*) a ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia i ich powikłań. Wyniki takich badań, jak 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin In Ischaemic Disease), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), HPS (Heart Protection Study) czy WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), przyczyniły się do tego, że inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) są obecnie podstawowymi lekami stosowanymi w farmakoterapii dyslipidemii, zarówno w przypadku pierwotnej, jak i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych i naczyniowo-mózgowych.¹⁻⁵ Należy pamiętać, że wzrasta średnia długość życia oraz procentowy udział osób w wieku podeszłym w populacjach krajów rozwijających się: w 1980 r. osoby po 60. r.ż. stanowiły około 8% ludności świata, a szacuje się, że za 15 lat osoby w wieku podeszłym będą stanowić blisko 70% populacji państw rozwijających się.⁶

Starzenie się społeczeństwa ma wiele implikacji klinicznych. Przede wszystkim coraz większym wyzwaniem dla lekarzy staje się choroby przewlekłe. Każda taka choroba jest procesem dynamicznym i wymaga plastycznego podejścia do obranej strategii leczenia. W przypadku osób w wieku podeszłym często rezygnujemy z bezwzględnie dążenia do osiągnięcia celów te-

rapeutycznych. U 80-letniego pacjenta z cukrzycą ryzyko rozwoju późnych powikłań hiperglikemii jest stosunkowo niewielkie, znacznie poważniejszym zagrożeniem mogą być natomiast stany niedocukrzenia. Podejście do wyrównania gospodarki węglowodanowej u takiego pacjenta powinno być więc znacznie bardziej liberalne niż u osoby 50-letniej. Podobnie jest z leczeniem nadciśnienia tętniczego. Badanie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) dostarczyło co prawda dowodów na to, że pacjenci w wieku podeszłym i starszym również mogą odnieść korzyści ze skutecznej terapii przeciwnadciśnieniowej,⁷ specjaliści zwracają jednak uwagę, że populacja tego badania składała się z osób względnie zdrowych (jeśli nawet u tych pacjentów stwierdzano istotne schorzenia układu krążenia czy też inne, były one dobrze kontrolowane, leczone optymalnie i nie upośledzały w istotny sposób codziennego funkcjonowania pacjentów). U pacjenta z uogólnioną miażdżycą nadmierne obniżenie ciśnienia może powodować hipoperfuzję mózgu czy serca i tym samym obniżyć jakość życia, a nawet pogarszać rokowanie. Podobne wątpliwości pojawiają się w odniesieniu do leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów w wieku podeszłym i starszym.

Czy znaczenie stężenia LDL zmienia się z wiekiem pacjenta?

Na początku lat 90. ub.w. opublikowano kilka badań, których wyniki sugerowały odwrotną korelację między wiekiem a znaczeniem rokowniczym podwyższonego stężenia cholesterolu LDL. Dalsze analizy tego zagadnienia oraz wyniki prospektywnych badań epidemiologicznych dowiodły jednak, że wysokie

Tabela. Dane dotyczące wieku pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych badań klinicznych oceniających skuteczność statyn

Akronim badania	Przedział wiekowy badanych	Dodatkowe informacje
4S	35-70 lat	Kobiety: śr. 60,5 roku Mężczyźni: śr. 58,2 roku
LIPID	31-75 lat	
CARE	21-75 lat	
HPS	40-80 lat	28% badanych >70 lat
WOSCOPS	45-64 lata	Tylko mężczyźni
AFCAPS/TexCAPS	Mężczyźni: 45-73 lata Kobiety: 55-73 lata	Mężczyźni: śr. 58 lat Kobiety: śr. 63 lata 21% badanych w chwili randomizacji miało >65 lat
PROSPER	>70 lat	Bez zaburzeń kognitywnych
JUPITER	Mężczyźni: >50 lat Kobiety: >60 lat	Średnia wieku badanych: 66 lat

stężenie cholesterolu LDL wiąże się ze wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia również u pacjentów po 65. r.ż.⁸ Jest to logiczne – zarówno wiek, jak i stężenie LDL są przecież niezależnymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Aktualne wytyczne definiują docelowe wartości stężeń poszczególnych frakcji lipidów na podstawie indywidualnego profilu ryzyka danego pacjenta. Jednocześnie powszechnie uważa się, że wiek nie stanowi przeciwwskazania do leczenia hipolipemizującego.

Przeprowadzone w ostatnich kilkunastu latach duże badania kliniczne z randomizacją wydają się uzasadniać to twierdzenie. W badaniu 4S stosowanie symwastatyny pozwoliło uzyskać redukcję ryzyka względnego zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego o 42% oraz względną redukcję umieralności całkowitej o 30%.¹ Skuteczność leczenia była niezależna od wieku pacjentów. Podobnie w badaniu LIPID, w którym oceniano efekty przyjmowania prawastatyny; korzyści w porównaniu z grupą placebo (między innymi 24% redukcja ryzyka względnego zgonu z powodu choroby wieńcowej oraz 22% z jakiegokolwiek przyczyny) odnieśli zarówno pacjenci młodszy, jak i w wieku podeszłym.² Niezależne od wieku korzyści ze stosowania statyn obserwowano także w badaniu CARE oraz HPS.^{3,4} Oba badania dotyczyły wtórnej prewencji powikłań sercowo-naczyniowych, badanie HPS miało jednocześnie na celu ocenę bezpieczeństwa przewlekłego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Wykazano w nim, że stosowanie symwastatyny w 5-letniej obserwacji wiąże się z podobną jak w przypadku stosowania placebo częstością występowania działań niepożądanych. W dwóch innych badaniach: WOSCOPS oraz AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) potwierdzono z kolei skuteczność statyn w pierwotnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z dyslipidemią.^{5,9} W ostatnich la-

tach opublikowano także przełomowe badanie JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), wskazujące na wymierne korzyści wynikające ze stosowania rozuwastatyny w porównaniu z placebo w populacji pacjentów względnie zdrowych. We wszystkich tych badaniach korzyści ze stosowania statyn przy dobrej tolerancji leczenia obserwowano niezależnie od wieku.¹⁰ Warto jednak zwrócić uwagę, jakie grupy wiekowe obejmowały cytowane powyżej badania – dane te przedstawiono w tabeli.

W medycynie za umowną granicę starości przyjęto 65. r.ż. WHO proponuje bardziej złożony wzorzec, według którego przedział od 65. do 74. r.ż. określa się jako „wiek podeszły”, a przedział od 75. do 89. r.ż. jako „wiek starczy”. W przypadku osób w wieku ≥ 90 lat mówimy o długowieczności.¹¹ Populacji w wieku podeszłym i starczym w całości poświęcono badanie PROSPER (The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk), do którego zakwalifikowano około 6 tys. pacjentów po 70. r.ż., bez zaburzeń kognitywnych (ocena na podstawie Mini-Mental State Examination), obciążonych chorobami układu krążenia lub czynnikami ryzyka, ze stężeniem cholesterolu całkowitego w przedziale 155-350 mg/dl.¹² Stosowanie prawastatyny w 3-letniej obserwacji wiązało się u tych osób z 15% redukcją ryzyka względnego wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, niezakończony zgonem udar mózgu). Ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej zmniejszyło się o 24% w porównaniu z grupą kontrolną.

Przywołane powyżej badania kliniczne dostarczają dowodów na zasadność leczenia dyslipidemii u pacjentów w wieku ≥ 65 . r.ż. Nasuwa się jednak w związku z tym pytanie, jak postępować w przypadku nieskuteczności farmakoterapii u tych osób? Warto także zauważyć, że nie mamy w zasadzie żadnych danych

dotyczących klinicznych efektów leczenia hipolipemizującego u pacjentów powyżej 80. r.ż.

Dążenie do osiągnięcia celów terapeutycznych u osób po 65. r.ż.

Według danych z badania 3ST-POL tylko u około 12% pacjentów w naszym kraju udaje się zmniejszyć stężenie cholesterolu LDL do wartości <100 mg/dl.¹³ Pacjenci w wieku podeszłym cechują się najczęściej bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w takim przypadku według aktualnych wytycznych europejskich powinniśmy więc dążyć do osiągnięcia stężenia cholesterolu LDL <70 mg/dl. Osiągnięcie tak zdefiniowanego celu terapeutycznego wymaga stosowania silnych statyn w dużych dawkach, często konieczne jest leczenie skojarzone, na przykład statyną i ezetymibem. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań porównujących skuteczność skojarzonego leczenia hipolipemizującego z monoterapią silnymi statynami w dużych dawkach. Docelowe wartości cholesterolu LDL częściej uzyskiwano u pacjentów stosujących dwa leki hipolipemizujące. Dwa spośród opublikowanych w drugiej połowie 2010 r. badań klinicznych dotyczyły właśnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego typu połączeń u pacjentów w wieku podeszłym.

Do badania ZETELD (Zetia in the Elderly) zakwalifikowano ponad 1000 pacjentów po 65. r.ż. (średni wiek badanych wynosił 71 lat), u których pomimo stosowania atorwastatyny w dawce 10 mg/24 h nie udało się uzyskać docelowych wartości cholesterolu LDL (odpowiednio <100 mg/dl lub <70 mg/dl, w zależności od przynależności do grupy ryzyka).¹⁴ Pacjentów randomizowano do dwóch grup: w pierwszej kontynuowano leczenie atorwastatyną, a po 6 tygodniach zwiększano dawkę leku z 10 mg do 40 mg/24 h, druga grupa przez cały okres obserwacji (12 tygodni) otrzymywała leczenie skojarzone ezetymibem w dawce 10 mg/24 h i atorwastatyną w dawce 10 mg/24 h. Przy podobnej tolerancji obu schematów leczenia w grupie otrzymującej oba leki obserwowano 23% redukcję stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z 18% redukcją w grupie atorwastatyny ($p<0,001$). Jednocześnie docelowe stężenie cholesterolu LDL <70 mg/dl w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskano odpowiednio dla leczenia skojarzonego i monoterapii: po 6 tygodniach leczenia u 47,4% oraz 17,9%, a po 12 tygodniach u 43,6% i 32,3% pacjentów (w obu przypadkach różnice były istotne statystycznie).¹⁴

W kolejnym badaniu z udziałem pacjentów w wieku podeszłym (VYTELD – Vytorin in the Elderly) porównywano natomiast skuteczność różnych dawek atorwastatyny (10, 20 lub 40 mg/24 h) i terapii skojarzonej ezetymibem + symwastatyną (20 lub 40 mg) u pacjentów z wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL >130 mg/dl.¹⁵ Do badania zakwalifikowano blisko 1300 pacjentów (37% stanowili mężczyźni, średni wiek badanej grupy wynosił 73 lata). Skuteczność leczenia oceniano na podstawie procentowej redukcji stężenia cholesterolu LDL oraz liczby osób, u których udało się uzyskać stężenie cholesterolu LDL

<70 mg/dl. Po 12 tygodniach leczenia docelową wartość cholesterolu LDL uzyskano u 51,3% pacjentów leczonych ezetymibem w dawce 10 mg + symwastatyną w dawce 20 mg i u 9,9% osób otrzymujących atorwastatynę w dawce 10 mg ($p<0,001$) i 26,1% w grupie stosujących atorwastatynę w dawce 20 mg ($p<0,001$). W grupach leczonych ezetymibem w dawce 10 mg + symwastatyną w dawce 40 mg oraz atorwastatyną w dawce 40 mg docelowe stężenie cholesterolu LDL uzyskano odpowiednio u 68,2% oraz 38,1% ($p<0,001$). Objawy niepożądane występowały z podobną częstością w grupie otrzymującej leczenie skojarzone oraz leczonej atorwastatyną (4,1% i 4,3% badanych). Z powodu działań niepożądanych z leczenia zrezygnowało odpowiednio 2,1% i 1,6% badanych.¹⁵

Warto także wspomnieć o badaniu IN-PRACTICE (Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice), w którym porównywano siłę hipolipemizującego działania leczenia skojarzonego symwastatyną (40 mg) i ezetymibem (10 mg) z monoterapią rozuwastatyną (5-10 mg) oraz atorwastatyną (40 mg).¹⁶ W każdej grupie blisko 25% pacjentów stanowiły osoby po 70. r.ż. Docelowe stężenie cholesterolu LDL <77 mg/dl uzyskano u 69,4% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone oraz u 33,5% osób stosujących atorwastatynę (OR 4,5; 95% CI 3,0-6,8; $p<0,001$) i 14,3% pacjentów przyjmujących rozuwastatynę (OR 13,6; 95% CI 8,6-21,6; $p<0,001$). Profil bezpieczeństwa każdej z zastosowanych strategii farmakoterapii był dobry, nie zaobserwowano istotnych różnic w tej kwestii pomiędzy poszczególnymi grupami.¹⁶

Przytoczone powyżej badania dotyczą populacji po 65. r.ż., przy czym znaczny odsetek zakwalifikowanych do leczenia osób przekroczył 70. r.ż., wciąż jednak zbyt mało było badanych po 80. r.ż., aby jednoznacznie wypowiedzieć się na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia hipolipemizującego u osób w wieku podeszłym. Warto w tym miejscu przypomnieć, że według GUS średnia długość życia w Polsce w roku 2009 wynosiła odpowiednio 71,5 roku dla mężczyzn i 80,1 roku dla kobiet.¹⁷ Z kolei oczekiwana dalsza długość życia u osoby, która skończyła 75 lat, wynosiła 9,2 lat dla mężczyzny oraz 11,6 dla kobiety.¹⁷ O ile więc w przypadku pacjentów, u których leczenie hipolipemizujące rozpoczęto w wieku do 75. r.ż., zasadne wydaje się jego kontynuowanie, o tyle w przypadku wcześniej nieleczonych 80-latków niejasne jest, czy odniosą korzyści z przewlekłego stosowania tych leków w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy jednak rozważyć, czy u pacjentów po 80. r.ż. na pierwszy plan nie wysuwają się: pleotropowe działanie statyn i korzyści płynące z takiego działania tej grupy leków.

Dodatkowe możliwe korzyści ze stosowania statyn u pacjentów w wieku ≥ 65 lat

Jednym z najpoważniejszych problemów wieku podeszłego są procesy neurodegeneracyjne, wśród których najczęściej stwierdza się chorobę Alzheimera. Stosowane obecnie leki pozwalają jedynie nieznacznie opóźnić jej przebieg, szacuje się tymczasem,

że do roku 2072 liczba przypadków tego schorzenia wzrośnie czterokrotnie.¹⁸ Pewne nadzieje wiąże się z zastosowaniem statyn w ramach prewencji lub nawet leczenia choroby Alzheimera. W ostatnich latach opublikowano wiele badań epidemiologicznych sugerujących, że stosowanie tej grupy leków wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia zespołów otępiennych, a nawet spowolnieniem progresji zaburzeń kognitywnych u osób ze stwierdzoną już chorobą.¹⁹⁻²⁰ W 2005 r. Sparks i wsp. opublikowali wyniki pilotażowego badania z zastosowaniem atorwastatyny, w którym u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby Alzheimera otrzymujących statynę obserwowano poprawę zdolności poznawczych i behawioralnych.²¹ Obserwacje te nie potwierdziły się niestety w badaniu z randomizacją LEADe (Lipitor's Effect in Alzheimer's Dementia) (uczestnicy w wieku od 50 do 90 lat).²² Patofizjologia zespołów otępiennych jest jednak złożona, na pewno w procesach tych ważną rolę odgrywają stres oksydacyjny, wzmożona aktywność układu zapalnego i dysfunkcja komórek śródbłonna. W obu przypadkach statyny wykazują korzystne działania pleotropowe. Możliwe więc, że w kolejnych latach zostaną przeprowadzone badania kliniczne, które potwierdzą wcześniejsze obserwacje epidemiologiczne.

Podsumowanie

Zarówno stosowanie silnych statyn w dużych dawkach, jak i leczenie skojarzone ezetimibem oraz statyną, są bezpieczne i skuteczne również w populacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Terapia skojarzona pozwala uzyskać docelowe stężenie cholesterolu LDL u większego odsetka pacjentów niż statyny w dużych dawkach, należy jednak pamiętać, że trwa dyskusja nad skutecznością leczenia skojarzonego w analizie najważniejszych punktów końcowych. Dotychczas ezetimib stosowany łącznie z symwastatyną pozwolił na redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych tylko u pacjentów z istotną niewydolnością nerek (wstępne wyniki badania SHARP (Study of Heart and Renal Protection)).²³ Jest to bardzo specyficzna grupa chorych i nie należy ekstrapolować tych obserwacji na ogólną populację osób

z dyslipidemią. Warto także pamiętać, że ryzyko działań niepożądanych statyn wzrasta wraz ze stosowaną dawką leku. Wiek podeszły i starczy jest dodatkowym czynnikiem ryzyka toksyczności stosowanych leków, podobnie jak często spotykana w omawianej grupie wiekowej polipragmazja. Wobec braku jednoznacznego stanowiska autorów międzynarodowych wytycznych dotyczących zasad farmakoterapii dyslipidemii u pacjentów w wieku podeszłym i starczym należy kierować się zdrowym rozsądkiem oraz doświadczeniem klinicznym, zawsze rozpatrując indywidualnie przypadek danego pacjenta. Próbując nakreślić zasady, jakimi powinniśmy kierować się przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, można stwierdzić, że w przypadku prewencji wtórnej wiek pacjenta rzeczywiście nie stanowi przeciwwskazania do stosowania statyn. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, a rokowanie wynikające z chorób współistniejących pomyślne, należy dążyć do uzyskania wartości poszczególnych frakcji lipidów zgodnych ze standardami. W wybranych przypadkach, pamiętając o pozalipidowych działaniach statyn, zwłaszcza stabilizacji blaszki miażdżycowej, możemy u osób w wieku podeszłym przyjąć liberalne podejście do docelowego stężenia cholesterolu LDL. Trudniejsza wydaje się decyzja o włączeniu leczenia dyslipidemii w ramach prewencji pierwotnej u wcześniej nieleczonych pacjentów w wieku starczym, zwłaszcza po 80. r.ż.. W takich przypadkach należy w sposób szczególny uwzględnić wiek biologiczny pacjenta oraz – o ile to możliwe – oszacować oczekiwaną dalszą długość życia. Jeśli nie stwierdzamy przeciwwskazań, można rozpocząć stosowanie statyn. Wydaje się jednak, że i w tym przypadku większe korzyści może przynieść pleotropowe działanie tej grupy leków niż redukcja stężenia cholesterolu LDL. Ostatecznie przecież zawsze leczymy pacjenta, a nie poprawiamy wyniki badań laboratoryjnych.

Adres do korespondencji: prof. nadzw. dr hab. med. Artur Mamcarz, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Solec 93, 00-382 Warszawa. E-mail: a.mamcarz@3med.pl

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
2. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
3. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
4. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
5. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
6. Foronczewicz B, Mucha K, Pączek L. Starzenie się układ odpornościowy. W: Galus K (red.). Geriatria. Wybrane zagadnienia. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007;9-14.
7. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
8. Malczewska-Malec M, Leszczyńska-Gotąbek I, Dembińska-Kieć A. Leczenie dyslipidemii w późnym wieku. www.unipharm.pl/artykuly/wiek_podeszly/WK_leczenie_dyslipidemii_w_poznym_wieku.pdf (dostęp 25.03.2011).
9. Downs J, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;20,359(21):2195-2207. [PMID]: 18997196.
11. <http://www.who.int/topics/ageing/en/> (dostęp 25.03.2011).
12. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
13. Śliż D, Mamcarz A, Filipiak KJ i wsp. Badanie 3ST-POL: stosowanie statyn w Polsce na te wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Pol Arch Med Wewn* 2010;20(9):328-333.
14. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study). *Am J Cardiol* 2010;105(5):656-663. [PMID]: 20185012.

ciąg dalszy na str. 68