

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Е.А. Ушкалова<sup>1\*</sup>, О.Н. Ткачева<sup>2</sup>, Н.К. Рунихина<sup>2</sup>, Н.А. Чухарева<sup>3</sup>, А.Ю. Бевз<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup> Российский геронтологический научно-клинический центр. 129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

<sup>3</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова  
117997, Москва, ул. Опарина, 4

Рассматривается влияние гиперлипидемии на заболеваемость и смертность пожилых пациентов. Также освещаются вопросы эффективности и безопасности гиполипидемических средств в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов  $\geq 80$  лет, представляющих собой самую быстрорастущую группу населения и имеющую наиболее высокий сердечно-сосудистый риск. Подчеркивается необходимость учета полиморбидности и полипрагмазии повышающих риск развития нежелательных реакций, обусловленных как собственно статинами, так и их лекарственными взаимодействиями, что требует оценки соотношения риск/польза. Кроме того, необходима разработка надежных инструментов прогнозирования релевантных исходов (например, инсульта, инвалидности, снижения качества жизни) и оценки рациональности гиполипидемической терапии у пожилых больных, а также их приверженности лечению.

**Ключевые слова:** пожилые, гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):351-358**

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-351-358>

## Efficacy and safety of lipid-lowering drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in the elderly

E.A. Ushkalova<sup>1\*</sup>, O.N. Tkacheva<sup>2</sup>, N.K. Runikhina<sup>2</sup>, N.A. Chukhareva<sup>3</sup>, A.Yu. Bevz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Peoples' Friendship. Mikluho-Maclaya ul. 6, Moscow, 6117198 Russia

<sup>2</sup> Russian Gerontological Research and Clinical Center. Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

<sup>3</sup> Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

Effect of hyperlipidemia on morbidity and mortality in elderly patients is considered. Authors also cover issues of efficacy and safety of lipid-lowering therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in patients  $\geq 80$  years of age who are the most quickly growing group of population and have the highest cardiovascular risk. They stress the need to take into account polymorbidity and polypharmacy that increase the risk of adverse reactions due to the use of both statins and their drug-drug interactions, which requires an assessment of risk/benefit ratio. In addition, there is a need for development of reliable prognostic tools to predict relevant outcomes (e.g., stroke, decrease in functionality/independence, quality of life reduction) and rationales for lipid-lowering therapy in the elderly and also their adherence to treatment.

**Keywords:** the elderly, hypercholesterolemia, lipid-lowering therapy.

**Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):351-358**

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-351-358>

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eushk@yandex.ru

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Прогнозируется, что к 2030 г. число смертей вследствие ССЗ увеличится до 23,3 млн в год [1].

Распространенность ССЗ и факторов их риска увеличивается по мере увеличения продолжительности

жизни населения (табл. 1) [2]. Согласно данным Американских ассоциаций сердца и инсульта (American Heart Association и American Stroke Association), ишемическая болезнь сердца (ИБС) сердечная недостаточность, инсульт, артериальная гипертензия или комбинация этих заболеваний встречаются у 69,1% мужчин и 67,9% женщин в возрасте 60-79 лет и 84,7% и 85,9% старше 80 лет, соответственно [3]. Первый сердечный приступ развивается в среднем в возрасте 65,0 лет у мужчин и 71,8 лет – у женщин, и преимущественно связан с наличием атеросклеротического поражения коронарного русла [3]. Подавляющее большинство (около 80%) умирающих от ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, составляют люди в возрасте старше 65 лет [4]. Во Франции лица в возрасте 85 лет и старше составляют 43% среди умерших от ИБС, и 49% – от инсульта [5].

*Сведения об авторах:*

**Ушкалова Елена Андреевна** – д.м.н., проф. кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

**Ткачева Ольга Николаевна** – д.м.н., профессор, директор РГНКЦ

**Рунихина Надежда Константиновна** – д.м.н., зам. директора РГНКЦ

**Чухарева Наталья Александровна** – м.н.с. терапевтического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

**Бевз Алина Юрьевна** – с.н.с. РГНКЦ

**Table 1. The prevalence of cardiovascular risk factors (%) depending on age and gender in the Framingham study [adapted by 6]**

**Таблица 1. Распространенность сердечно-сосудистых факторов риска (%) в зависимости от возраста и пола в Фрамингемском исследовании [адаптировано по 6]**

Возраст	ЭКГ-ГЛЖ <sup>а</sup>		СД <sup>б</sup>		АГ <sup>с</sup>	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
55-64	2,7	1,7	5,5	4,2	26,8	31,5
65-74	3,6	3,2	10,9	7,2	38,0	47,6
75-84	4,2	4,9	13,2	10,2	48,4	59,9
85-94	5,9	9,4	14,2	11,1	47,8	65,6

<sup>а</sup>Электрокардиографические данные о гипертрофии левого желудочка; <sup>б</sup>Сахарный диабет (леченые по поводу диабета или уровня глюкозы в крови  $\geq 200$  мг/дл); <sup>с</sup>Артериальная гипертония ( $\geq 160/95$  мм рт.ст.)

Одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц среднего возраста и «молодых» пожилых (до 70 лет) является гиперлипидемия, однако ее роль в заболеваемости и смертности «самых пожилых» продолжает дискутироваться [7].

### Влияние гиперлипидемии на заболеваемость и смертность пожилых пациентов

Данные о влиянии гиперлипидемии на заболеваемость и смертность у лиц старше 75 лет ограничены и противоречивы [7]. В большом обсервационном исследовании Copenhagen City Heart Study с участием 4647 мужчин и 5829 женщин в возрасте 40-93 лет риск развития ИБС, ассоциированный с высоким уровнем общего холестерина (ОХ) в плазме, снижался с возрастом [8]. У лиц моложе 60 лет с ОХ, равным 5-6; 6-8; и  $>8$  ммоль/л относительный риск (ОР) развития ИБС составил 2,0; 3,1 и 5,1, соответственно. У лиц в возрасте 70-80 лет только уровень ОХ  $>8$  ммоль/л приводил к повышению ОР до 1,6, а в возрасте старше 80 лет повышенные уровни ОХ вообще не ассоциировались с увеличением риска развития ИБС.

Результаты других обсервационных исследований с участием «самых пожилых» пациентов, в которых изучалась связь между уровнем холестерина и смертностью, представлены Petersen L.K. и соавт. [7].

В ряде исследований показано, что в возрасте старше 70 лет ассоциация между уровнем ОХ и смертностью приобретает U-образную форму, что может быть связано с кумулятивным эффектом коморбидности, (например, хронического воспаления и мальнутриции), приводящим к снижению уровня ОХ в сыворотке крови [2,9]. Так, в проспективном популяционном когортном исследовании с участием лиц в возрасте 55-99 лет ( $n=5750$ ) повышение ОХ на каждые 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением некардиоваскулярной смертности примерно на 12%, причем эта ассоциация достигала статистической значимости, начиная с 65-лет-

него возраста, и увеличивалась с каждым последующим десятилетием [10]. В мета-анализе 33 обсервационных исследований с периодом наблюдения от 3 до 32 лет повышение уровня ОХ на 1,0 ммоль/л приводило к повышению риска развития ИБС и смертности от нее у мужчин в возрасте 65-79 лет. В то же время у мужчин в возрасте 80 лет и старше уровень ОХ отрицательно коррелировал со смертностью от всех причин, а у женщин старше 65 лет не наблюдалось достоверного повышения смертности от ИБС при повышении уровня ОХ [11]. Однако в другом мета-анализе 61 проспективного обсервационного исследования (около 12 млн пациенто-лет; 55000 сосудистых смертей) уровень ОХ и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) положительно ассоциировался со смертностью от ИБС как у пациентов среднего, так и пожилого возраста [12]. При этом позитивной ассоциации между уровнем ОХ и смертностью от инсульта, особенно у пожилых пациентов и у пациентов с систолическим давлением выше 145 мм рт. ст., выявлено не было.

Отношение рисков сосудистой смертности в группах пожилых пациентов начинало повышаться при значительно более высоких уровнях ОХ, чем у 40 и 50-летних, и это повышение носило более плавный характер [12]. Снижение уровня ОХ у самых пожилых лиц приводит к меньшему снижению ОР (примерно на 2%) по сравнению с наиболее молодыми (около 15%), но к значительно большему снижению абсолютного риска (АР) – на 128% против 11%, соответственно. Таким образом, результаты этого мета-анализа поддерживают проведение гиполипидемической терапии у «самых пожилых» лиц. Однако пользу гиполипидемической терапии следует соотносить с ее безопасностью, особенно у «самых пожилых», так как с возрастом существенно повышается чувствительность к нежелательным реакциям (НР) лекарственных средств и последствиям лекарственных взаимодействий, в том числе с препаратами, применяемыми для лечения сопутствующих заболеваний, число которых возрастает по мере увеличения возраста. Плохая переносимость гиполипиде-

демической терапии может оказать негативное влияние на качество жизни, которое для пожилых пациентов, особенно с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, приобретает первостепенное значение. Кроме того, следует оценивать потенциальную приверженность пациентов лечению, которая в значительной степени определяет его успех.

Поскольку во всех современных руководствах по лечению гиперлипидемии у пожилых рекомендуется только назначение статинов, далее мы более подробно остановимся на вопросах безопасности и эффективности данной фармакологической группы.

### **Безопасность статинов у пожилых пациентов и приверженность лечению**

Серьезные и фатальные НР при применении статинов регистрируются редко, однако в целом побочные эффекты развиваются примерно у 10% пациентов [13, 14]. Частота НР в крупных клинических исследованиях не различалась между пациентами пожилого и более молодого возраста, однако в этих исследованиях практически не участвовали лица старше 80 лет с «хрупкостью» и существенной коморбидностью [15]. Самой распространенной НР в обеих группах была диспепсия.

Наибольшее беспокойство при лечении статинами вызывают НР со стороны мышц. Частота мышечной боли и слабости в клинических исследованиях была крайне вариабельной, а в реальной практике она может существенно отличаться от таковой в клинических исследованиях. В большом исследовании USAGE (n=10138) 30% участников испытывали боль в мышцах [16]. В обсервационных исследованиях частота миалгии и отмена статинов вследствие НР со стороны боли в мышцах была значительно выше, чем в РКИ (в среднем в 2 раза), а у пожилых пациентов превышала таковую у лиц более молодого возраста [17-20]. Не ясно, связано ли это с возрастным снижением мышечной массы, полипрагмазией, лекарственными взаимодействиями, нарушением функции ферментов, принимающих участие в метаболизме лекарственных средств, или комплексом этих факторов [21]. Рабдомиолиз при применении статинов развивается с частотой 1:10000, что примерно в 400 раз реже, чем кровотечения при применении низких доз аспирина [22].

НР со стороны мышц и связанные с ними нейропатии обычно носят дозозависимый характер. К факторам риска их развития также относят женский пол, низкий рост/низкий индекс массы тела, одновременный прием фибратов (гемфиброзил>фенофибрат) и других препаратов, метаболизирующихся с участием цитохрома P450, применение во время хирургических вмешательств, нарушение функции печени или почек, жировую болезнь печени, гипотиреоз, сахарный диабет и высокое потребление алкоголя [23].

К числу других серьезных НР статинов, требующих мониторинга у пожилых пациентов, относятся спутанность сознания, почечная недостаточность и гепатотоксичность [23]. В ряде исследований (TNT, SAGE, PROVE-IT TIMI 22) применение высокой дозы статинов ассоциировалось с более высокой частотой повышения показателей функциональных печеночных тестов у пожилых по сравнению с более молодыми людьми [24-26], а отмена статинов вследствие бессимптомного повышения печеночных трансаминаз, согласно результатам мета-анализа 14 РКИ по первичной профилактике ССЗ (n=46262), наблюдалась на 0,4% чаще у пожилых, чем у более молодых лиц [27].

Имеющиеся доказательные данные предполагают, что применение статинов связано с умеренным, но статистически значимым повышением риска возникновения новых случаев сахарного диабета [28, 29]. Повышение АР их возникновения по данным мета-анализа 14 исследований по первичной профилактике составило 0,5% [95% доверительный интервал (ДИ) 0,1-1%; p=0,012], однако исходы у пациентов с впервые зарегистрированным повышением уровня HbA1c в ходе РКИ не отличались от таковых у пациентов без диабета [27].

Предполагают, что риск развития миалгии, сахарного диабета и нарушения функции печени выше у женщин, чем у мужчин, однако это требует изучения в дальнейших исследованиях [30].

Данные о влиянии статинов на когнитивные функции и риск развития и прогрессирования деменции крайне противоречивы. В некоторых обсервационных исследованиях, проведенных в Европе, Азии и Северной Америке применение статинов ассоциировалось со снижением риска развития и/или прогрессирования сосудистой деменции и/или болезни Альцгеймера [31,32]. Однако в мета-анализе 2 РКИ (26340 участников в возрасте 40-82 лет, в том числе 11610 в возрасте 70 лет и старше) были получены доказательства хорошего качества того, что статины не предотвращают развитие когнитивной дисфункции или деменции у пожилых лиц с риском сосудистого заболевания [33]. Аналогичные данные были получены и в другом систематическом обзоре [34]. Напротив, по данным органов фармаконадзора США применение статинов преимущественно у лиц старше 50 лет, ассоциируется с редкими случаями нарушения когнитивных функций (потеря и нарушения памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания) [35]. Эти нарушения носят, как правило, незначительный характер, полностью обратимы после отмены статинов, и не приводят к прогрессированию когнитивной дисфункции.

Причинно-следственная связь между применением статинов и повышением риска развития диабета и деменции окончательно не доказана, однако в 2012 г.

U.S. Food and Drug Administration потребовало внесение соответствующих предостережений в инструкции по применению препаратов этой группы [36].

В целенаправленном исследовании по изучению статинов с целью вторичной профилактики ССЗ у пожилых пациентов PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) терапия статинами ассоциировалась с повышенной частотой рака [37]. В исследовании HPS (Heart Protection Study) наблюдалась тенденция к повышению частоты немеланомного рака кожи у пожилых [38]. Однако в мета-анализе, включавшем данные 4032 пациентов в возрасте 65-74 лет и 885 пациентов 75 лет, значительного влияния статинов на частоту возникновения онкологических заболеваний или смертности от них не выявлено [4]. Аналогичные результаты получены и в мета-анализе 26 РКИ (170000 участников) для пациентов разных возрастных групп [39]. Более того, в последние годы опубликовано значительное число исследований и систематических обзоров, в которых применение статинов ассоциировалось со снижением риска развития раков различной локализации и смертности от них [40-44], хотя отдельного анализа данных пожилых пациентов в этих исследованиях не проводилось.

Риск НР статинов, в том числе со стороны мышц, значительно повышается на фоне лекарственных взаимодействий [20,23]. Вероятность развития клинически значимых лекарственных взаимодействий наиболее высока при одновременном применении липофильных статинов, метаболизирующихся с участием изоферментов системы цитохрома P450 (ловастатин, симва-статин и аторвастатин) с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие цитохром P450 (фибраты, амиодарон, эритромицин, дилтиазем, противогрибковые препараты из группы производных азола), а также с грейпфрутовым соком [23].

НР способствуют снижению приверженности пожилых пациентов терапии статинами, которая, по данным эпидемиологических исследований, невысокая, особенно в случае их применения в качестве средств первичной профилактики [23]. В течение первых двух лет лечение прекращают около 75% пациентов. В исследовании USAGE (n=10138) 57% участников отказались от применения статинов вследствие НР [16].

Важным фактором риска развития НР и снижения приверженности лечению у пожилых является полипрагмазия [23], поэтому даже в том случае, когда назначение препарата представляется обоснованным с теоретической точки зрения, его польза в составе множественной терапии недостаточно ясна, в связи с чем рекомендуется избегать назначения пожилым «таблетки для каждого заболевания» («a pill for every ill»), и в первую очередь рассматривать возможность нефармакологического лечения [45].

Снижению приверженности лечению также способствуют когнитивные нарушения, нарушения со стороны органов чувств (слуха, зрения), некоторые соматические заболевания (например, артриты, паркинсонизм, ССЗ) и функциональные нарушения [23], что следует принимать во внимание при назначении гиполипидемических средств пожилым.

### **Эффективность гиполипидемических препаратов при применении с целью первичной и вторичной профилактики у пожилых пациентов**

Изучению статинов в качестве средств вторичной профилактики у пожилых пациентов были посвящены 2 целенаправленных исследования PROSPER и HPS [37, 38]. В исследовании PROSPER наблюдалось снижение смертности от ИБС на 20% (p=0,0091), однако снижения сердечно-сосудистой смертности в целом не отмечено в связи с тенденцией к повышению смертности от инсульта и других ССЗ [37]. В исследовании HPS применение статина ассоциировалось со снижением частоты ИМ, инсульта и необходимости реваскуляризации примерно на четверть, а с учетом приверженности лечению – на треть, и позволяло предотвратить эти осложнения у 70-100 пациентов из тысячи [38]. Длительное наблюдение за участниками исследований PROSPER (8,6 лет) и HPS (11 лет) не позволило выявить позитивное или негативное влияние статинов на смертность [46, 47].

Результаты анализа подгрупп пожилых пациентов (преимущественно 65-75 лет), принимавших участие в крупных исследованиях статинов, представлены в табл. 2. В большинстве исследований было показано аналогичное снижение ОР смерти и рецидива ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, у пожилых и более молодых пациентов, однако в связи с более высоким исходным риском снижение АР у пожилых оказалось больше (до 2 раз), чем у лиц среднего возраста [39,48]. Таким образом, число пациентов, которых надо пролечить статинами для того, чтобы предотвратить 1 атеросклеротическое событие и 1 смерть (NNT), у пожилых лиц было значительно меньше, чем у более молодых.

В мета-анализе данных 19569 участников 9 РКИ в возрасте 65-82 лет применение статинов с целью вторичной профилактики ССЗ ассоциировалось со снижением ОР и АР смертности от всех причин на 22% и 3,1%, соответственно, смертности от ИБС – на 30% и 2,6%, нефатального ИМ – на 26% и 2,3%, инсульта – на 25% и 1,7%, соответственно, а также снижением ОР реваскуляризации на 30% (АР не сообщается) [48]. Аналогичные результаты были получены и в мета-анализе данных участников 26 РКИ [49]. Среди 170000 пациентов, включенных в данный мета-анализ, возраст 4032 участников составлял 65-74 лет и 885 пациентов

Table 2. Studies of statins, supporting the secondary prevention in elderly patients [адаптировано по 23,51]

Таблица 2. Исследования статинов, поддерживающие проведение вторичной профилактики у пожилых пациентов [adapted by 23,51]

Исследуемый препарат (-ы), доза	Исследование	Возраст (годы)	Число пожилых (% всех участников)	Период наблюдения	Результаты у пожилых
Симвастатин 20-40 мг vs плацебо	4S [52]	65-70	1021 (23% от 4444)	5,4 лет	↓ на 34% ОР смертности от всех причин; ↓ на 34% ОР больших нежелательных сердечно-сосудистых событий ↓ кардиоваскулярных госпитализаций на 21%
	HPS [38]	75-80	1263 (6% от 20536)	5 лет	↓ на 28% ОР нефатального ИМ, смерти, связанной с ИБС, инсульта или реваскуляризации ↓ на 9.2% АР первичной конечной точки
Правастатин 40 мг vs плацебо	PROSPER [37]	70-82	2565 (100% от 2565)	3,2 лет	↓ на 20% ОР смерти, связанной с ИБС, инсульта или нефатального ИМ, ↑ на 25% риска рака при применении правастатина
	CARE [53]	65-75	1283 (31% от 4159)	5 лет	↓ на 20% ОР смерти, связанной с ИБС, нефатального ИМ, инсульта или коронарной реваскуляризации
	LIPID [54]	65-75	3514 (39% от 9014)	6,1 лет	↓ на 21% ОР смерти от всех причин; ↓ на 4% ОР смерти, связанной с ИБС, ↓ на 26% ОР ИМ; ↓ на 26% АОШ
Правастатин 40 мг vs аторвастатин 80 мг	SAGE [26]	65-85	893 (100% от 893)	1 год	↓ на 29% ОР БНКС и на 67% ОР смерти в группе аторвастатина ↑ показателей печеночных функциональных тестов при применении аторвастатина 80 мг vs правастатина 40 мг
Аторвастатин 80 мг vs аторвастатин 10 мг	TNT [55]	65-75	3809 (38% от 10001)	4.9 лет	↓ на 19% ОР комбинированной конечной точки (БНКС, смерть связанная с ИБС, нефатальный ИМ или инсульт)
Аторвастатин 80 мг vs плацебо	MIRACL [56]	≥65	1672 (54% от 3086)	16 нед	↓ на 14% ОР смерти, нефатального ИМ, рецидива ишемии миокарда и реанимаций по поводу остановки сердца
Аторвастатин 80 мг vs правастатин 40 мг	PROVE-IT TIMI 22 [57]	≥70	634 (15% от 4162)	24 мес	↓ на 40% ОР (на 8% АР) смерти, ИМ или нестабильной стенокардии

4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE – The Cholesterol and Recurrent Events; HPS – Heart Protection Study; LIPID – Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; PROSPER – PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; PROVE IT-TIMI 22 – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22; SAGE – Study Assessing Goals in the Elderly; TNT – Treating New Targets

БНКС – большие нежелательные коронарные события; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОР – относительный риск;  
АОШ – аортокоронарное шунтирование

– 75 лет. ОР развития окклюзионных сосудистых событий в этих возрастных группах составил 0,78 (95% ДИ 0,74-0,83) и 0,84 (95% ДИ 0,73-0,97), соответственно.

Целенаправленных РКИ по изучению эффективности статинов в качестве препаратов вторичной профилактики ССЗ у лиц старше 80 лет не проводилось. В когортном исследовании с участием 7220 лиц с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (≥70%) применение статинов ассоциировалось со снижением смертности во всех группах пожилых пациентов (<65, 65-79 и ≥80 лет), однако максимальное снижение АР наблюдалось в группе ≥80 лет [50].

Таким образом, эффективность статинов в качестве средств вторичной профилактики ССЗ у лиц до 75 лет

подтверждена результатами адекватных исследований и их мета-анализов.

Согласно критериям START, разработанным европейскими экспертами для пожилых пациентов на основании анализа доказательных данных, назначение статинов рекомендовано пожилым лицам с ИБС, церебральным или периферическим сосудистым заболеванием в случае, если у пациента отсутствуют ограничения повседневной активности, а ожидаемая продолжительность жизни превышает 5 лет [58]. Рекомендации по применению статинов в качестве препаратов для вторичной профилактики ССЗ суммированы в табл. 3.

Пользу от применения фибратов у пожилых пациентов не удалось продемонстрировать ни в одном

**Table 3. Summary of different Guidelines for dyslipidemia management in elderly patients**  
**Таблица 3. Резюме рекомендаций различных организаций по лечению дислипидемии у пожилых пациентов**

Организация	Рекомендации
Американский колледж кардиологии/ Американская ассоциация сердца [59]	Для оценки 10-летнего риска у 76-79-летних рекомендуется использовать специальные уравнения (Pooled Cohort Equations). Доказательства, полученные в РКИ, поддерживают продолжение лечения статинами у лиц старше 75 лет, уже принимающих и хорошо переносящих их. Поддерживается терапия статинами умеренной интенсивности для вторичной профилактики, однако при решении вопроса о первичной профилактике в данной возрастной группе необходимо учитывать коморбидность, безопасность и приоритеты в медицинской помощи. Перед началом применения статинов в качестве препаратов для первичной профилактики необходимо обсудить пользу, связанную со снижением ССЗ, риск НР, лекарственные взаимодействия и предпочтения пациента.
Канадское кардиоваскулярное общество [60]	Рекомендовано применение статинов для вторичной профилактики ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, без возрастных ограничений. Для первичной профилактики у мужчин 40-75 лет и женщин 50-75 лет рекомендуется оценка риска по Фрамингемской шкале (Framingham Risk Score). Поскольку Фрамингемская шкала не валидизирована у лиц старше 75 лет, при принятии решения о применении фармакотерапии у пациентов этой возрастной категории следует ориентироваться на клиническое суждение.
Национальный институт здоровья и клинического совершенствования, Великобритания [61]	Для вторичной профилактики рекомендуется применение интенсивной терапии статинами (например, аторвастатин 80 мг), но в случае потенциальных лекарственных взаимодействий, высокого риска НР, а также с учетом предпочтений пациентов можно рассмотреть вопрос о назначении более низкой дозы. У лиц до 85 лет при решении вопроса о первичной профилактике необходимо обсудить с пациентом пользу от изменения образа жизни и оптимизировать все модифицируемые факторы риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, с последующими повторными оценками факторов риска. В случае неэффективности изменения образа жизни пациентам с 10-летним риском ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, $\geq 10\%$ при применении калькулятора QRISK2 ( <a href="http://qrisk.org">http://qrisk.org</a> ) рекомендуется терапия статинами умеренной интенсивности (например, аторвастатин 20 мг). ССЗ, ассоциированные с атеросклерозом, по калькулятору QRISK2 включают ИБС (стенокардию и ИМ), инсульт и транзиторную ишемическую атаку, но не заболевание периферических артерий. QRISK2 валидизирован для лиц от 30 до 84 лет.
Европейское общество кардиологии Европейское общество атеросклероза [62]	Очень ограниченные доказательные данные по лечению лиц в возрасте старше 80-85 лет. Решение о лечении лиц очень пожилого возраста должно приниматься на основании клинического суждения. Пожилым пациентам с установленным ССЗ рекомендуется такое же лечение статинами, как и более молодым пациентам (класс рекомендаций I, уровень доказательств B). Поскольку у пожилых пациентов часто наблюдается коморбидность и изменения фармакокинетики, лечение гиполипидемическим препаратом рекомендуется начинать с низкой дозы с последующей осторожной титрацией, чтобы достичь такого же целевого уровня липидов, как и у более молодых пациентов (класс рекомендаций I, уровень доказательств C). Вопрос о назначении статинов может быть рассмотрен у пожилых пациентов без ССЗ, особенно при наличии хотя бы одного дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска, помимо возраста (класс рекомендаций IIb уровень доказательств B).
Национальное Общество по изучению Атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО) Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) [63]	Статины назначают пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ по тем же показаниям, что и пациентам молодого возраста. У пациентов пожилого возраста часто встречаются сопутствующие заболевания, которые могут влиять на фармакокинетику лекарств, поэтому липидоснижающую терапию рекомендуется начинать с низкой дозы препарата, с постепенным ее увеличением до оптимальной. Назначение статинов возможно пациентам пожилого возраста, не страдающим ССЗ, при наличии как минимум одного дополнительного выраженного фактора риска помимо возраста.
РКИ – рандомизированные клинические исследования; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; НР – нежелательные реакции	

РКИ [2]. Роль ниацина во вторичной профилактике ССЗ после досрочного завершения исследования AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL-C/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) [64] подвергается сомнению [65].

Полезным дополнением к терапии пожилых пациентов с ССЗ, которые не переносят статины или у кото-

рых не удается при их применении в максимальной дозе достичь целевого уровня холестерина ЛПНП, может быть эзетимиб. Польза от добавления эзетимиба к статину наиболее выражена у пациентов с сахарным диабетом и у лиц в возрасте 75 лет и старше [66,67]. Переносимость эзетимиба у лиц старшего возраста не отличается от таковой у более молодых [66,68].

Данные о применении статинов в качестве препаратов первичной профилактики ССЗ у пожилых лиц более ограничены. Согласно результатам мета-анализа 8 РКИ (n=24674; средний возраст 73,0±2,9 лет; период наблюдения 3,5±1,5 года), статины значительно снижают частоту ИМ и инсульта у пожилых людей с высоким риском развития ССЗ, но существенно не удлиняют продолжительность жизни в краткосрочной перспективе [69]. В другом мета-анализе 8 РКИ (25952 лиц ≥65 лет) статины значительно снижали комбинированную конечную точку, включавшую большие нежелательные сердечно-сосудистые события, нефатальный ИМ и ИМ в целом, однако эффект статинов в отношении фатального ИМ, инсульта (фатального и нефатального) и общей смертности оказался статистически недостоверным [70]. Частота миалгии, повышения уровня печеночных трансаминаз, возникновения новых случаев сахарного диабета, серьезных НР и отмены препарата вследствие НР не отличалась от таковой в контрольной группе. Авторы мета-анализа пришли к заключению, что польза статинов может превышать риски, связанные с их применением, однако рекомендовали проведение дальнейших исследований с целью определения роли статинов в профилактике фатального ИМ, инсульта и смертности от всех причин.

В критериях START до 2015 г. применение статинов с целью первичной профилактики рекомендовалось пожилым пациентам с сахарным диабетом, однако из последней версии эта рекомендация была удалена в связи с недостаточной доказательной базой [58]. В большинстве международных руководств решение о про-

ведении первичной профилактики лицам пожилого возраста рекомендуется принимать на индивидуальной основе с учетом сердечно-сосудистого риска и взвешивания потенциальной пользы и рисков (табл. 3).

## Заключение

Таким образом, эффективность и безопасность гиполипидемических средств в качестве препаратов для первичной и вторичной профилактики ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, у пациентов 80 лет и старше, представляющих собой самую быстро растущую группу населения и имеющую наиболее высокий риск развития ССЗ и их неблагоприятных исходов, остается практически не изученной. Необходимо проведение клинических исследований с участием данной категории населения, в том числе с «хрупкостью», полиморбидностью и полипримазией. Кроме того, необходима разработка надежных инструментов с целью прогнозирования релевантных исходов у пожилых пациентов (например, инсульта, функциональности/независимости от помощи окружающих и качества жизни), которые позволят оценивать рациональность применения гиполипидемической терапии и ее эффективность у этой категории больных [23].

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. WHO: Geneva; 2010.
2. Hamilton-Craig I, Colquhoun D, Kostner K, et al. Lipid-modifying therapy in the elderly. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:251-63.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131: e29-e322.
4. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE3, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9(6 Suppl):S1-122e1.
5. Alpeřovitch A, Kurth T, Bertrand M, et al. Primary prevention with lipid lowering drugs and long term risk of vascular events in older people: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h2335.
6. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11(2): 101-107.
7. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing* 2010;39(6):674-80.
8. Iversen A1, Jensen JS, Scharling H, Schnohr P. Hypercholesterolemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Intern Med* 2009;20(2): 139-44.
9. Abdelhafiz AH, Loo BE, Hensey N, et al. The U-shaped Relationship of Traditional Cardiovascular Risk Factors and Adverse Outcomes in Later Life. *Aging Dis* 2012;3(6):454-64.
10. Newson RS, Felix JF, Heeringa J, et al. Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(10):1779-85.
11. Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2004;14(9):705-21.
12. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1829-39.
13. DuBroff R, de Lorge M. Cholesterol confusion and statin controversy. *World J Cardiol*. 2015 Jul 26;7(7):404-9.
14. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Clin Lipidol*. 2015 Nov-Dec;9(6 Suppl):S1-122.
15. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:879-887.
16. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol*. 2013 Sep-Oct;7(5):472-83.
17. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, Adler A, Prieto-Merino D, Ebrahim S. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:51.
18. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med* 2012;23:317-24.
19. Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, et al. Lipidlowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology*. 2001;12:565-569.
20. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, Cohen JD, Jacobson TA. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: a subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipidol*. 2014;8:69-76.
21. Kellick KA, Bortoff M, Toth PP, The National Lipid Association's Safety Task Force. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S30-S46.
22. Hobbs FD1, Banach M2, Mikhailidis DP, et al. Is statin-modified reduction in lipids the most important preventive therapy for cardiovascular disease? A pro/con debate. *BMC Med*. 2016 Jan 14;14:4.
23. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. American Heart Association Committees on Older Populations and Exercise Cardiac Rehabilitation and Prevention of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2422-2446.
24. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J*. 2006;27:2310-2316.

25. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:1-9.
26. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, 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;115:700-707.
27. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(4):464-74.
28. Park ZH, Juska A, Dyakov D, Patel RV. Statin-associated incident diabetes: a literature review. *Consult Pharm.* 2014;29(5):317-34.
29. van de Woestijne AP, van der Graaf Y, Westerink J, et al. Effect of statin therapy on incident type 2 diabetes mellitus in patients with clinically manifest vascular disease. *Am J Cardiol.* 2015 Feb 15;115(4):441-6.
30. Plakogiannis R, Arif SA. Women Versus Men: Is There Equal Benefit and Safety from Statins? *Curr Atheroscler Rep.* 2016 Feb;18(2):6.
31. Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):345-358.
32. Gnjidic D, Fastbom J, Fratiglioni L, et al. Statin Therapy and Dementia in Older Adults: Role of Disease Severity and Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Jan;64(1):223-4.
33. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 4;1:CD003160
34. Muangpaisan W, Brayne C, Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Systematic review of statins for the prevention of vascular dementia or dementia. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10(2):199-20.
35. Ito MK. Dyslipidemia: Management Using Optimal Lipid-Lowering Therapy. *Ann Pharmacother* 2012;46:1368-81.
36. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [2-28-2012]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
37. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-1630.
38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
39. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-1681.
40. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016 Mar 1. doi: 10.18632/oncotarget.7832. [Epub ahead of print]
41. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Feb 22 [Epub ahead of print].
42. Zhong S, Zhang X, Chen L, et al. Statin use and mortality in cancer patients: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* 2015 Jun;41(6):554-67.
43. Raval AD, Thakker D, Negi H, et al. Association between statins and clinical outcomes among men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 Jan 19. [Epub ahead of print].
44. Mansourian M1, Haghjooy-Javanmard S, Eshraghi A, et al. Statins Use and Risk of Breast Cancer Recurrence and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Pharm Pharm Sci.* 2016 Jan-Mar;19(1):72-81.
45. Jansen PA, Brouwers JR. Clinical pharmacology in old persons. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:723678
46. Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS One.* 2013 Sep 2;8(9):e72642.
47. Heart Protection Study Collaborative Group (2011) Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: A randomised controlled trial. *Lancet* 378; 2013-20.
48. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:37-45.
49. Jacobson TA. NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl):S1-S4.
50. Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 20;40(10):1777-85.
51. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:13-28.
52. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation.* 1997;96:4211-4218.
53. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:140-146.
54. Hunt D, Young P, Pimes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann. Intern. Med.* 134, 931-940 (2001).
55. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:1-9.
56. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study). *Am. J. Cardiol.* 99, 632-635 (2007).
57. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, Cairns R, Kirtane AJ, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E, Gibson CM; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J.* 2006;27:2310-2316.
58. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213-8.
59. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-2934.
60. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013;29:151-167.
61. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations. July 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637>
62. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 1, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011 Jul;32(14):1769-818.
63. Национальное Общество по изучению Атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза/Российские рекомендации. В пересмотр. Москва. 2012 год.
64. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR. Niacin in patients with low hdl cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
65. Al-Hijji M, Martin SS, Joshi PH, Jones SR. Effect of equivalent on-treatment apolipoprotein levels on outcomes (from the AIM-HIGH and HPS2-THRIVE). *Am J Cardiol.* 2013. 112(10): p. 1697-700.
66. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
67. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015 Sep 29;132(13):1224-33.
68. Pearson T, Denke M, McBride P, et al. Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3:218-228.
69. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 3;62(22):2090-9.
70. Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2015 Aug;32(8):649-61.

Поступила: 24.05.2016

Принята в печать: 27.05.2016