

Котовская Ю. В.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>1</sup>, Сергиенко И. В.<sup>2</sup> от имени комитета экспертов\*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## ЛИПИДСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ 75 ЛЕТ И СТАРШЕ. КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ГЕРОНТОЛОГОВ И ГЕРИАТРОВ, НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА, РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА, АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ФАРМАКОЛОГОВ

### \*Комитет экспертов

Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Бубнова М. Г., Булгакова С. В., Виллевалде С. В., Воевода М. И., Галявич А. С., Гуревич В. С., Дроздова Л. Ю., Дупляков Д. В., Ежов М. В., Кухарчук В. В., Мильто А. С., Недогода С. В., Орлова Я. А., Остапенко В. С., Остроумова О. Д., Погосова Н. В., Рунихина Н. К., Сусеков А. В., Сычев Д. А., Фролова Е. В., Шарашкина Н. В., Шляхто Е. В., Якушин С. С.

Завершившиеся рандомизированные клинические исследования не обладали достаточной статистической мощностью для демонстрации отчетливой эффективности липидснижающей терапии в целях первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше, не оценивали влияние липидснижающей терапии на развитие и течение ключевых гериатрических синдромов. Возрастные изменения скелетной мускулатуры, когнитивное снижение, старческая астения, коморбидность, полипрагмазия, потенциальные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, снижение функции почек могут неблагоприятно влиять на отношение пользы и вреда статинов у пациентов старшего возраста. Принципиальные вопросы для проведения липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше: 1. Сохраняется ли связь между повышением уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и смертностью; 2. Сохраняется ли польза снижения уровня ХС ЛНП; 3. Безопасна ли липидснижающая терапия; 4. Какие шкалы для стратификации риска и определения показаний к липидснижающей терапии должны использоваться?

#### Ключевые слова

Первичная профилактика; пожилой возраст; статины; старческая астения; саркопения; когнитивные нарушения; автономность

#### Для цитирования

Kotovskaya Y. V., Tkacheva O. N., Sergienko I. V. on behalf of the Expert Committee. Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists. *Kardiologiya*. 2020;60(6):119–132. [Russian: Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Сергиенко И. В. от имени комитета экспертов. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов. *Кардиология*. 2020;60(6):119–132.]

#### Автор для переписки

Котовская Юлия Викторовна. E-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru

В настоящее время наиболее быстро растущим сегментом популяции являются люди старше 75–80 лет [1]. Риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) растет с возрастом, и ССЗ остаются ведущей причиной смерти людей старших возрастных групп. Роль липидснижающей терапии для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) хорошо обоснована, статины должны быть рекомендованы пациентам с документированными ССЗ независимо от возраста. У пациентов старческого возраста (75 лет и старше) для вторичной профилактики может использоваться менее агрессивная тактика снижения уровня холестерина (ХС)

липопротеидов низкой плотности – ЛНП (статиноterapia умеренной интенсивности), а мониторинг безопасности должно включать оценку не только нежелательных явлений, потенциально ассоциированных с применением статинов, но и гериатрического статуса [2–4].

Липидснижающая терапия, прежде всего статины, является краеугольным камнем медикаментозной первичной профилактики в большинстве возрастных категорий и у лиц из группы умеренного или высокого риска развития ССЗ. Доказательства пользы назначения статинов пациентам старших возрастных групп с целью первичной профилактики ограничены, несмотря на вероятность того,

что именно эта популяция может получить значительную клиническую пользу от назначения статинов ввиду более высокого риска развития ССЗ.

Пациенты старших возрастных групп принципиально отличаются от более молодых (табл. 1) и характеризуются не только высоким риском развития ССЗ, но и риском возникновения специфических проблем, связанных со старением: снижения физического и когнитивного функционирования, функциональных нарушений, развития старческой астении, деменции, утраты автономности. Изменения, происходящие в организме по мере старения, предрасполагают к повышению риска возникновения нежелательных явлений при любой лекарственной терапии, и эта проблема усугубляется частым наличием множественных хронических заболеваний и полипрагмазией, значительно повышающей риск лекарственных взаимодействий. Следует отметить, что эти возрастные изменения становятся особенно важны у пациентов старческого возраста и принципиально отличают их не только от лиц среднего возраста, но и от более молодых пациентов пожилого возраста.

Цель данного согласительного документа экспертов российских научных обществ – обобщить и проанализировать нерешенные вопросы первичной профилактики ССЗ у пациентов старших возрастных групп ( $\geq 75$  лет) и обратить внимание на необходимость комплексного подхода к решению вопросов профилактики и лечения ССЗ с учетом гериатрического статуса пожилого человека. В данном документе предпринята попытка ответить на следующие вопросы, принципиальные для проведения липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов  $\geq 75$  лет:

**Таблица 1. Отличия пациентов 75 лет и старше от менее пожилых (60–74 года)**

Ожидаемая продолжительность жизни меньше. Возможная польза от первичной профилактики статинами ожидается через 3–5 лет
Биологический возраст не совпадает с хронологическим (гетерогенность скорости старения и утраты физического и функционального статуса)
Ослабление и появление обратной взаимосвязи уровня холестерина липопротеинов низкой плотности с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов
Конкурирующие (несердечно-сосудистые) причины смерти нивелируют потенциальную пользу липидснижающей терапии
Множественные хронические и сопутствующие заболевания, гериатрические синдромы
Полипрагмазия и повышение риска лекарственных взаимодействий
Когнитивное снижение / когнитивные расстройства / деменция
Старческая астения: повышение риска утраты автономности, нежелательных эффектов лекарственной терапии
Возрастное снижение функции почек
Возрастное изменение фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств
Возрастные изменения скелетной мускулатуры
Возрастные изменения метаболизма / состава тела

- Сохраняется ли взаимосвязь между повышением уровня ХС ЛНП и смертностью?
- Сохраняется ли польза снижения уровня ХС ЛНП?
- Безопасна ли липидснижающая терапия?
- Какие шкалы для стратификации по риску и определения показаний к липидснижающей терапии должны использоваться?

### **Связь между уровнем общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности и смертностью по мере старения**

Ассоциация между уровнем общего холестерина (ОХС) сыворотки и смертностью изучается десятилетиями, при этом уже первые эпидемиологические исследования указывали на слабый, а иногда и отрицательный характер этой связи у людей пожилого возраста. Так, данные Фрамингемского исследования, опубликованные в 1989 г., показали, что более низкая общая смертность при более низком уровне ОХС отмечается в возрастных группах 31–39 и 40–47 лет, но не в группах 48–55 и 56–65 лет [5]. Затем эти данные были дополнены результатами анализа в старших возрастных группах, который продемонстрировал изменение связи характера между уровнем ОХС и общей, коронарной и некоронарной смертностью в зависимости от возраста [6]. Оказалось, что связь уровня ОХС с общей смертностью была прямой в возрасте 40 лет, обратной – в возрасте 80 лет и недостоверной в возрасте 50–70 лет. Связь с коронарной смертностью была достоверной прямой в возрастных группах 40–60 лет и ослабевала, теряя достоверность, но сохраняя направление, в возрасте 70 лет, и становилась отрицательной недостоверной в возрасте 80 лет. Для некоронарной смертности связь становилась отрицательной, начиная с 50-летнего возраста [6].

В дальнейшем изменение характера связи между ОХС и исходами по мере старения было подтверждено более поздними эпидемиологическими исследованиями в разных популяциях людей пожилого возраста. Кроме того, были получены подобные данные и для взаимосвязи между риском развития осложнений и уровнем ХС ЛНП [7, 8]. Анализ 19 исследований с включением 30 когорт 68 094 пожилых (старше 60 лет) людей показал обратную ассоциацию между общей смертностью и уровнем ХС ЛНП в 16 когортах, включавших 92% участников, при этом в 14 когортах (80% участников) эта связь была достоверной [7]. Десятилетнее наблюдение за 85-летними пациентами показало, что наибольшая выживаемость ассоциирована с более высоким уровнем ОХС и ХС ЛНП, причем такой характер и достоверность взаимосвязи сохраняются после коррекции по многочисленным влияющим факторам – полу, курению, приему алкоголя, анамнезу инсульта и заболеваний сердца, уровню альбумина в сыворотке крови, индексу мас-

сы тела и уровню систолического артериального давления (АД) [8].

Таким образом, воспроизводимые данные эпидемиологических исследований в разных популяциях указывают на изменение взаимосвязи между повышением уровня ОХС и ХС ЛНП и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, общей смертностью у пациентов старших возрастных групп, что ставит под вопрос целесообразность липидснижающей терапии с целью первичной профилактики ССЗ.

### Эффективность липидснижающей терапии для первичной профилактики у пациентов пожилого возраста: результаты рандомизированных клинических исследований

До сих пор ни одно из завершившихся рандомизированных клинических исследований (РКИ) не обладало достаточной статистической мощностью для демонстрации отчетливой эффективности липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Данные отдельных РКИ, включавших пациентов этой возрастной категории, и их мета-анализы указывают на то, что пациенты этой возрастной группы не получают той пользы от липидснижающей терапии, которая наблюдается у более молодых пациентов.

Исследование PROSPER, включавшее 5 804 пациентов в возрасте 70–82 лет, не продемонстрировало снижения риска первичной конечной точки (коронарная смерть, несмертельный инфаркт миокарда – ИМ, смертельный или несмертельный инсульт) на фоне терапии правастатином в подгруппе без предшествующих ССЗ (56% популяции исследования) [9].

Вторичный анализ результатов части исследования ALLHAT-LLT, в которой оценивалась эффективность липидснижающей терапии, был посвящен сравнению исходов у пациентов 65–74 лет и 75 лет и старше на фоне лечения правастатином 40 мг/сут [10]. В подгруппе 2 867 пациентов без атеросклеротических ССЗ при включении (средний возраст 71 год) терапия статином не привела к снижению общей смертности по сравнению с обычным лечением. Более того, в группе пациентов 75 лет и старше, получавших правастатин, была отмечена тенденция к более высокой общей смертности (относительный риск – ОР 1,34 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,98 до 1,84). Одним из известных ограничений исследования ALLHAT-LLT является то, что 29% в группе контроля получали статины, доступные на тот момент на рынке, некоторые из которых были более сильными, чем правастатин, а 22% пациентов, рандомизированных для приема статина, его не принимали.

Наиболее полный мета-анализ, опубликованный в 2019 г., включил 28 РКИ (5 – по первичной профилактике, 12 – по вторичной профилактике, 11 – с включени-

ем пациентов с ССЗ и без них), в которых приняли участие 186 854 пациента [2]. На долю 5 исследований по первичной профилактике пришлось 26% пациентов (n=48 164), при этом 30% из них – из исследований JUPITER и HOPE-3. В общей сложности число пациентов 75 лет и старше (с ССЗ и без них) составило 8%. Не имели ССЗ только 11% (n=19 772) пациентов в возрасте 65 лет и старше, и менее 2% (n=3 306) – 75 лет и старше. У пациентов без предшествующих ССЗ эффективность липидснижающей терапии статином уменьшалась после 70 лет: статистическая достоверность снижения риска развития ИМ сохранялась, несмотря на уменьшение эффекта, снижение риска реваскуляризации и развития инсульта становилось недостоверным. Независимо от возраста не было выявлено снижения смертности от несердечно-сосудистых заболеваний. Не было выявлено повышения заболеваемости раком, повышения или снижения смертности от рака. Несмотря на то что в целом независимо от возраста на каждые 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛНП было отмечено достоверное снижение риска развития основных ССО на 21% (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,77 до 0,81), в подгруппе пожилых пациентов без ССЗ было отмечено достоверное меньшее снижение риска основных ССО по мере увеличения возраста (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,71 до 0,80; p=0,05 для тренда), при этом частота развития осложнений у пациентов 65 лет и старше была низкой (1,1–2,7% в год), что подтверждает включение достаточно сохраненных пожилых пациентов.

Важно подчеркнуть, что ни в одном из завершившихся РКИ с использованием липидснижающей терапии не оценивалось ее влияние на развитие и течение ключевых гериатрических синдромов (старческая астения, саркопения, когнитивные нарушения), физическое функционирование, функциональный статус и автономность. Более того, критерии отбора пациентов в РКИ не предполагали даже возможности включения пациентов со старческой астенией, высокой коморбидностью (несердечно-сосудистой), когнитивными расстройствами и другими гериатрическими проблемами.

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных о пользе статинов для первичной профилактики ССЗ, по мере увеличения возраста эффект статинотерапии в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности уменьшается. Однако не исключается польза в отношении предупреждения развития ИМ. В настоящее время нет данных РКИ о влиянии статинов на течение гериатрических синдромов.

### Безопасность терапии статинами у пациентов 75 лет и старше

Низкая представленность в РКИ пациентов 75 лет и старше не дает возможности судить о безопасности липидснижающей терапии в этой популяции. Известно,

что частота нежелательных явлений, связанных с приемом статинов, в клинической практике выше, чем в РКИ [11]. Частично это объясняется тем, что дизайн многих РКИ предусматривал вводный период с целью оценки переносимости терапии статином и дальнейшего отбора пациентов, которые смогут получать статин на протяжении запланированного периода наблюдения.

Существует ряд объективных факторов, которые позволяют предполагать, что профиль безопасности статинов у пациентов старческого возраста может быть иным, нежели у более молодых пациентов (см. табл. 1). Во-первых, с возрастом происходят изменения организма, значительно влияющие на фармакокинетические характеристики лекарственных средств: увеличивается объем жировой ткани, снижаются общее содержание воды в организме, объем циркулирующей плазмы, внеклеточной жидкости, уменьшается мышечная масса, уменьшаются масса печени и печеночный кровоток, снижается скорость клубочковой фильтрации, меняется чувствительность ряда рецепторов [12]. Перечисленные изменения могут влиять на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики лекарственных средств, включая статины. Возможно, дальнейшие исследования того, как все перечисленные изменения, связанные со старением, модифицируют эффект специфических статинов, помогут найти пути для снижения риска потенциальных нежелательных эффектов.

Во-вторых, у пациентов старшего возраста нередко наблюдается большое количество сопутствующих заболеваний, что приводит к полипрагмазии, следствием которой является повышение риска лекарственных взаимодействий.

В-третьих, развитие старческой астении значительно повышает риск развития нежелательных явлений при любой лекарственной терапии [12, 13], при этом повышается риск не только нежелательных явлений, «традиционно» регистрируемых у более молодых пациентов, но и нежелательных явлений, проявляющихся гериатрическими синдромами (например, падения).

В-четвертых, после 75 лет значительно повышается риск развития других гериатрических синдромов, прежде всего саркопении и когнитивного снижения [13]. Сохранение функционального статуса, автономности и качества жизни является основной задачей ведения пациентов пожилого и старческого возраста, в том числе с ССЗ [14]. В этом контексте особое значение имеют ассоциированные с приемом статинов мышечные симптомы и влияние статинов на когнитивные функции, в частности, память.

### **Ассоциированные с приемом статинов мышечные симптомы**

Эти симптомы определяются как типичные мышечные боли, имеющие отчетливую временную ассоциацию с приемом статина: исчезающие после прекращения приема ста-

тина и вновь возникающие при его возобновлении [15]. Ассоциированные с приемом статинов мышечные симптомы подразумевают широкий спектр клинических проявлений, обычно с нормальным или минимально повышенным уровнем креатинкиназы (табл. 2), частота которых составляет 7–29% в регистрах и наблюдательных исследованиях. Ассоциированная с приемом статинов миопатия со значительным повышением активности креатинкиназы в сыворотке крови является редким, но клинически значимым нежелательным эффектом статинов, частота развития которого составляет от 1 на 1000 до 1 на 10 тыс. пациентов, получающих стандартные дозы статинов [15].

Алгоритм ведения пациентов с ассоциированными с приемом статинов мышечными симптомами предполагает структурированное тестирование мышечной переносимости по крайней мере 3 разных статинов для подбора липидснижающей терапии, соответствующей риску развития ССО у пациента. Рекомендуется использование максимально переносимой дозы статина в комбинации с нестатиновой липидснижающей терапией для достижения целевого уровня ХС ЛНП.

Восприятие проблемы мышечных симптомов у пациентов старших возрастных групп тесно связано с проблемой старения скелетных мышц и саркопенией. Структура и функция скелетной мускулатуры претерпевают значительные изменения в течение жизни. В молодом возрасте мышечная масса и сила нарастают, достигая максимума в возрасте около 40 лет, затем поддерживаются на относительно стабильном уровне, но после 50 лет начинается снижение массы (на 1–2% в год) и силы (на 1,5–2% в год) мышц нижних конечностей [16]. Саркопения – это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, ассоциированное с повышением риска неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидизацию и смерть [16]. По выражению классика современной гериатрии И. Розенберга, «саркопения крадет свободу у стариков», и нередко считается «входными воротами» старческой астении ввиду тесной связи со снижением функционального статуса пожилого человека [16, 17], повышением риска падений и переломов [18, 19] и когнитивных нарушений [20], нарушений мобильности [21], утратой автономности и необходимостью в долгосрочном уходе [22–24]. Саркопения повышает риск развития ССЗ [25] и дыхательной системы [26], способствует снижению качества жизни [27], ассоциирована с повышением экономического бремени на систему здравоохранения, поскольку увеличивает риск госпитализаций и стоимость лечения [28–30]. Кроме того, саркопения может оказывать независимое влияние на смертность пациентов пожилого и старческого возраста [31].

В настоящее время недостаточно данных для анализа частоты и последствий ассоциированных с приемом стати-

Таблица 2. Ассоциированные с приемом статинов мышечные симптомы (адаптировано по [15])

Симптомы	Биомаркер	Комментарии
Есть мышечные симптомы	Нормальная КК	Часто называют «миалгия». Может быть связана с приемом статина. Причинно-следственная связь неубедительна ввиду отсутствия повышения частоты в группах статина в двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ
Есть мышечные симптомы	Повышение активности КК более ВГН, но менее 10 ВГН	Незначительное повышение активности КК в контексте мышечных симптомов часто наблюдается при повышении физической активности, но может быть и ассоциированным с приемом статинов. Может указывать на повышение риска возникновения более тяжелых мышечных проблем или первичное заболевание мышц
Есть мышечные симптомы	Повышение активности КК более 10 ВГН	Часто обозначается термином «миопатия» регуляторными органами даже в отсутствие биопсии мышц или клинически верифицированной мышечной слабости. Двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ указывают на повышение частоты при использовании обычных доз статинов до 1 случая на 10 тыс. пациентов в год. Боль обычно распространенная, проксимальная, возможны чувствительность мышц при пальпации и мышечная слабость. Может быть ассоциирована с первичным заболеванием мышц
Есть мышечные симптомы	Повышение КК более 40 ВГН	При ассоциации с нарушением функции почек и/или миоглобинурией – рабдомиолиз
Нет мышечных симптомов	Повышение активности КК более ВГН, но менее 4 ВГН	Случайно выявленное повышение активности КК может быть ассоциировано с терапией статинами. Рекомендуется проверить функцию щитовидной железы. Может быть связано с физической нагрузкой
Нет мышечных симптомов	Повышение активности КК более 4 ВГН	Незначительное бессимптомное повышение активности КК отмечалось в двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ при регулярном измерении. Необходимо повторить измерение, но при персистировании клиническое значение неясно

КК – креатинкиназа; ВГН – верхняя граница нормы; РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

нов мышечных симптомов в отношении снижения мышечной силы и физического функционирования, прогрессирования саркопении, старческой астении и риска падений [32]. Данные наблюдательных исследований указывают на сопоставимую частоту мышечных жалоб у пациентов 75 лет и старше, принимающих и не принимающих статины (3,3 и 2,5% соответственно;  $p=0,18$ ) [33]. Для оценки клинического значения и понимания механизмов развития мышечных симптомов, ассоциированных с приемом статинов, необходимо введение их унифицированного определения наряду с проспективной объективной оценкой мышечной силы и функции, а также оценкой биомаркеров повреждения скелетных мышц в клинические исследования и регистры [34]. Кроме того, необходимы протоколы, объединяющие отмену и возобновление приема статинов с оценкой структуры и функции мышц для того, чтобы прояснить клиническое значение мышечных нежелательных явлений и отличить их от возрастных скелетно-мышечных проблем, распространенных у пациентов пожилого возраста, – остеоартрита, саркопении, старческой астении.

В настоящее время остается неясным, повышают ли возрастные изменения структуры и функции скелетной мускулатуры их уязвимость к развитию ассоциированных с приемом статинов мышечных симптомов, каков потенциальный эффект старческой астении, коморбидности, полипрагмазии, изменений фармакокинетики и фармакодинамики. Доклинические исследования показывают, что статины снижают функцию митохондрий, нарушая продукцию энергии, деградацию мышечных белков, т.е. дают эффекты, сходные с некоторыми процессами, наблюдающими-

ся при старении скелетной мускулатуры и участвующими в развитии саркопении [15].

#### Когнитивное снижение и деменция

Имеющиеся данные не позволяют сделать однозначный вывод о пользе или вреде статинов для когнитивных функций у пациентов 75 лет и старше как с нормальным когнитивным статусом, так и с разной тяжестью когнитивных расстройств. Противоречивы данные о возможной взаимосвязи между приемом статинов и когнитивным снижением у пациентов старших возрастных групп. Анализ 2 крупных плацебо-контролируемых РКИ статинов с включением 26 340 пациентов в возрасте от 40 до 82 лет, из которых 11 610 были в возрасте 70 лет и старше, не продемонстрировал снижения частоты развития деменции на фоне приема статинов [35]. У этих исследований был ряд ограничений, касающихся методов оценки когнитивных функций, они включали пациентов только с умеренным и высоким риском развития ССО. В противоположность этим данным несколько наблюдательных исследований с включением пациентов от 40 до 80 лет на момент первого назначения статина показали, что статины снижают риск деменции на 20% [36], а при проспективном наблюдении замедляют ежегодную утрату когнитивных функций у пожилых (средний возраст 72,8 года) амбулаторных пациентов с исходно нормальным когнитивным статусом или легкими когнитивными расстройствами по сравнению с теми, кто статины не использует [37]. Кроме того, данные крупного генетического исследования продемонстрировали, что высокий уровень ХС ЛНП ассоциирован с увеличением относительного риска раннего развития болезни Альцгеймера. Бы-

ли секвенированы 2 125 образцов (1276 (60,0%) женщин, 654 (30,8%) пациентов с ранним развитием болезни Альцгеймера, средний возраст 55,6 года для ранней болезни Альцгеймера и 72,0 года для группы контроля). После поправки на мутации по APOE E4 в группе раннего развития болезни Альцгеймера наблюдался более высокий уровень ОХС (средняя разница 0,6 ммоль/л;  $p=2,9 \cdot 10^{-5}$ ), ХС ЛНП (средняя разница 0,6 ммоль/л;  $p=1,8 \cdot 10^{-6}$ ) и ApoB (средняя разница 12,0 мг/дл;  $p=2,0 \cdot 10^{-6}$ ) по сравнению с группой контроля. Повышенный уровень ХС ЛНП был связан с более высокой вероятностью наличия ранней болезни Альцгеймера. В совокупности эти данные подчеркивают важную роль ХС ЛНП в патогенезе раннего развития болезни Альцгеймера и предполагают прямую связь вариантов ApoB с риском болезни Альцгеймера, и ставят вопрос о роли снижения уровня ХС ЛНП для ее профилактики [38].

Пациенты старшего возраста с очень высоким риском когнитивного снижения, включая очень старых пациентов и лиц с низким уровнем образования, практически не представлены в РКИ. Возможность оценки потенциального защитного эффекта статинов в отношении снижения когнитивных функций, развития или прогрессирования деменции на основании имеющихся данных крайне ограничена, поскольку когнитивные функции и деменция редко включались в предопределенные исходы РКИ, оценивались разными методами, а их оценка, как правило, ограничивалась пассивным сбором информации о нежелательных явлениях.

С предполагаемым протективным эффектом статинов против деменции контрастируют ряд постмаркетинговых сообщений о нарушениях когнитивных функций (снижение памяти, забывчивость, спутанность сознания), ассоциированных с приемом статинов длительностью от нескольких недель до нескольких лет, которые привели к внесению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) соответствующих изменений в инструкции к препаратам [39]. В то же время мета-анализ плацебо-контролируемых 18 РКИ (45 564 участника, 9 РКИ включали пациентов в возрасте 65 лет и старше) не продемонстрировал нежелательного влияния статинов на когнитивные функции у когнитивно сохранных пациентов или пациентов с болезнью Альцгеймера (1153 участника из 4 РКИ, средний возраст 68 лет) [40].

Целенаправленно изучению вопроса о возможной связи приема статинов со снижением памяти и когнитивных функций у пациентов старшего возраста было адресовано наблюдательное австралийское исследование Sydney Memory and Ageing Study [41], в котором 1037 пациентам в возрасте 70–90 лет (средний возраст при включении 79 лет, анамнез ишемической болезни сердца – ИБС – имелся у 8,1%, транзиторной ишемической атаки – у 6,9%, инсульта – у 1,5%, сахарного диабета – СД – у 6,9%) каж-

дые 2 года проводилось нейропсихологическое тестирование, а у 526 из них – оценка общего объема мозга, объемов гиппокампа и парагиппокампальной извилины. Срок наблюдения составил 6 лет. До включения в исследование никогда не использовали статины 395 участников, имели опыт применения статина 642. С пациентами, которые никогда не получали статины, сравнивались следующие подгруппы:

- 1) когда-либо получавшие статины;
- 2) постоянно принимавшие статины во время всего периода наблюдения;
- 3) принимавшие специфический статин (симвастатин, правастатин, аторвастатин);
- 4) начавшие принимать статины во время периода наблюдения.

В течение 6 лет наблюдения не было выявлено различий по скорости снижения памяти или глобального когнитивного функционирования между принимавшими и никогда не принимавшими статины. Начало приема статинов ( $n=99$ ) было ассоциировано с замедлением темпов снижения памяти в течение первых 2 лет. Поисковый анализ показал, что прием статина был ассоциирован с замедлением утраты памяти, оцененной по специфическим тестам, у пациентов с ИБС и носителей аллеля апополипротеина Eε4, а также у пациентов с нормальным АД, в то время как в соответствующих дихотомических группах не было выявлено различий по динамике нейропсихологического тестирования, включая оценку памяти, в зависимости от приема статина. Не было выявлено различий по изменениям общего объема мозга, гиппокампа и парагиппокампальной извилины и его структур между использовавшими и никогда не использовавшими статины [41].

Таким образом, возрастные изменения скелетной мускулатуры и развитие саркопении, когнитивное снижение, старческая астения и сочетанные состояния, полипрагматизация, потенциальные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, снижение функции почек могут влиять на отношение пользы и вреда приема статинов у пациентов старшего возраста.

### **Стратификация риска у пациентов 75 лет и старше с целью принятия решения о назначении/продолжении приема липидснижающей терапии с целью первичной профилактики**

Пожилой возраст является одним из самых сильных факторов риска (ФР) развития ССЗ. Поскольку все современные шкалы стратификации риска развития ССО учитывают возраст, даже при идеальном профиле других ФР пациенты 75 лет и старше будут относиться к группе очень высокого риска (рис. 1).

Современные калькуляторы риска лимитированы по возрастным диапазонам когорт, на которых они разра-

бывались. Например, калькулятор PCE (Pooled Cohort Equation) формально валидирован для лиц моложе 79 лет, но пациентов в возрасте 75 лет и старше в валидационных исследованиях было очень мало [42, 43]. Фрамингемская шкала недостаточно валидирована для пациентов 75 лет и старше [44], шкала SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) до недавнего времени была ограничена 65 годами [3, 45]. Единственным инструментом, в когорту для разработки которого включались пациенты старше 80 лет, является QRISK2, используемый в Великобритании, его валидность распространяется на пациентов, включая возраст 84 года. Но возраст 70 лет или старше автоматически определяет здорового человека в категорию умеренного риска по QRISK2 [46], что делает его не более полезным, чем другие калькуляторы риска.

Таким образом, при использовании практически всех современных калькуляторов риска пациенты в возрасте 75 лет и старше достигают порога риска для назначения статины, при этом решение о его назначении основывается только на единственном немодифицируемом ФР – возрасте.

Отсутствие скрининговых инструментов, которые позволяют оценивать риск помимо возраста, определяет необходимость дальнейших исследований для создания калькуляторов, способных выделить пациентов со «здоровым» старением (см. рис. 1). Кроме того, ни один из существующих подходов к оценке риска не учитывает важные состояния, ассоциированные с возрастом: старческую астению, когнитивные нарушения, функциональный статус [47].

Таким образом, необходимы новые подходы помимо хронологического возраста, или валидация существующих калькуляторов в популяциях пациентов старшего возраста. При валидации этих инструментов учет специфических ге-

риатрических проблем – старческой астении, когнитивно-го и функционального статуса, падений, степени утраты автономности – может способствовать более точной оценке клинического риска у сложных пожилых пациентов.

Гипотетически модель шкалы для решения вопроса о назначении статинов пациентам пожилого и старческого возраста, объединяющая оценку риска развития ССЗ и «гериатрического» риска, может выглядеть следующим образом (рис. 2). Оценка риска развития ССЗ может производиться, например, по шкале SCORE O. P. [3, 45]. Однако учитывая, что даже пациент с идеальным профилем ФР по этой шкале имеет очень высокий риск смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет (например, некурящая женщина 75 лет с уровнем систолического АД 120 мм рт. ст. и уровнем ОХС 4 ммоль/л имеет риск 12%), представляется целесообразным использование относительного риска по аналогии с таковым у пациентов молодого возраста. При таком подходе за точку отсчета принимается уровень риска у некурящей женщины или некурящего мужчины в возрасте 75 лет с уровнем систолического АД 120 мм рт. ст. и ОХС 4 ммоль/л. Пациенты, чей риск повышен не более чем в 1,2 раза, относятся к категории «низкого риска», в 1,2–1,5 раза – «среднего риска», более чем в 1,5 раза – «высокого риска». Гериатрический статус оценивается согласно клиническим рекомендациям «Старческая астения» [48] с использованием скрининговой шкалы «Возраст не помеха» и данных комплексной гериатрической оценки (КГО). Эта оценка проводится врачом-гериатром с участием мультидисциплинарной команды. В ходе КГО тщательно анализируются имеющиеся у пациента хронические заболевания и состояния, лекарственные назначения, физическое и когнитивное функционирование, базовая и инструментальная функциональная активность, потребность в социальной помощи, оцениваются предпочтения и цели пациента [48]. Данный подход позволяет избежать принятия решения о липидснижающей терапии только на основании возраста пациента и имеющихся у него ФР. Такой подход может быть применим ко всем пациентам старших возрастных групп, поскольку биологический возраст (гериатрический статус) может значительно отличаться от паспортного возраста пациента.

Возможно, в основу принятия решения о назначении статины с целью первичной профилактики у пациентов старших возрастных групп должно быть положено сопоставление времени, необходимого для получения пользы (т. е. снижения риска развития ИМ, ишемического инсульта и несердечно-сосудистых исходов), и времени до развития возможного нежелательного эффекта. У пациентов старческого возраста ожидаемая продолжительность жизни заведомо ограничена. Нежелательные эффекты терапии статином, которые могут отрицательно влиять на качество жизни, могут развиваться достаточно рано, и при этом пациенты

**Рисунок 1.** Роль возраста для стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний



могут не прожить того времени, которое требуется для получения пользы от статина (3–5 лет).

В настоящее время в разных странах используют свои таблицы для определения ожидаемой продолжительности жизни, которые базируются на регистрируемых уровнях смертности (для Российской Федерации – табл. 3 [49]). Методология расчетов не учитывает функциональный статус и имеющиеся у пожилого человека заболевания, которые в наибольшей степени влияют на ожидаемую продолжительность жизни, снижающуюся при наличии ограничений мобильности на 1 год и на 5 лет при наличии хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности [50].

На основании данных эпидемиологических исследований разработан ряд калькуляторов для оценки прогноза жизни, которые учитывают не только показатели смертности, но и индивидуальные факторы, влияющие на продолжительность жизни, и позволяют оценивать прогноз жизни у пациентов старших возрастных групп, находящихся в разных условиях (проживающих независимо дома, находящихся в домах престарелых и др.). Примером такого калькулятора прогноза является Eprognosis [51]. Применимость этих калькуляторов к российской популяции ограничена ввиду существенных различий в ожидаемой продолжительности по сравнению со странами, в которых они разработаны. Эта проблема может быть решена только путем проведения национальных эпидемиологических исследований, спланированных аналогично зарубежным исследованиям, результаты которых положены в основу разработки имеющихся калькуляторов прогноза [52–55].

На рис. 2 представлены модель шкалы для оценки риска развития ССЗ и «гериатрического» риска (А) и рекомендации по назначению липидснижающей терапии (Б). На рис. 2, А градация цветов отражает потенциальную пользу и соотношение пользы и риска от липидснижающей терапии: белое поле отражает относительно высокую потенциальную вероятность пользы от назначения статина, чем темнее – тем потенциальная польза меньше, и соотношение польза/риск склоняется в сторону уменьшения пользы.

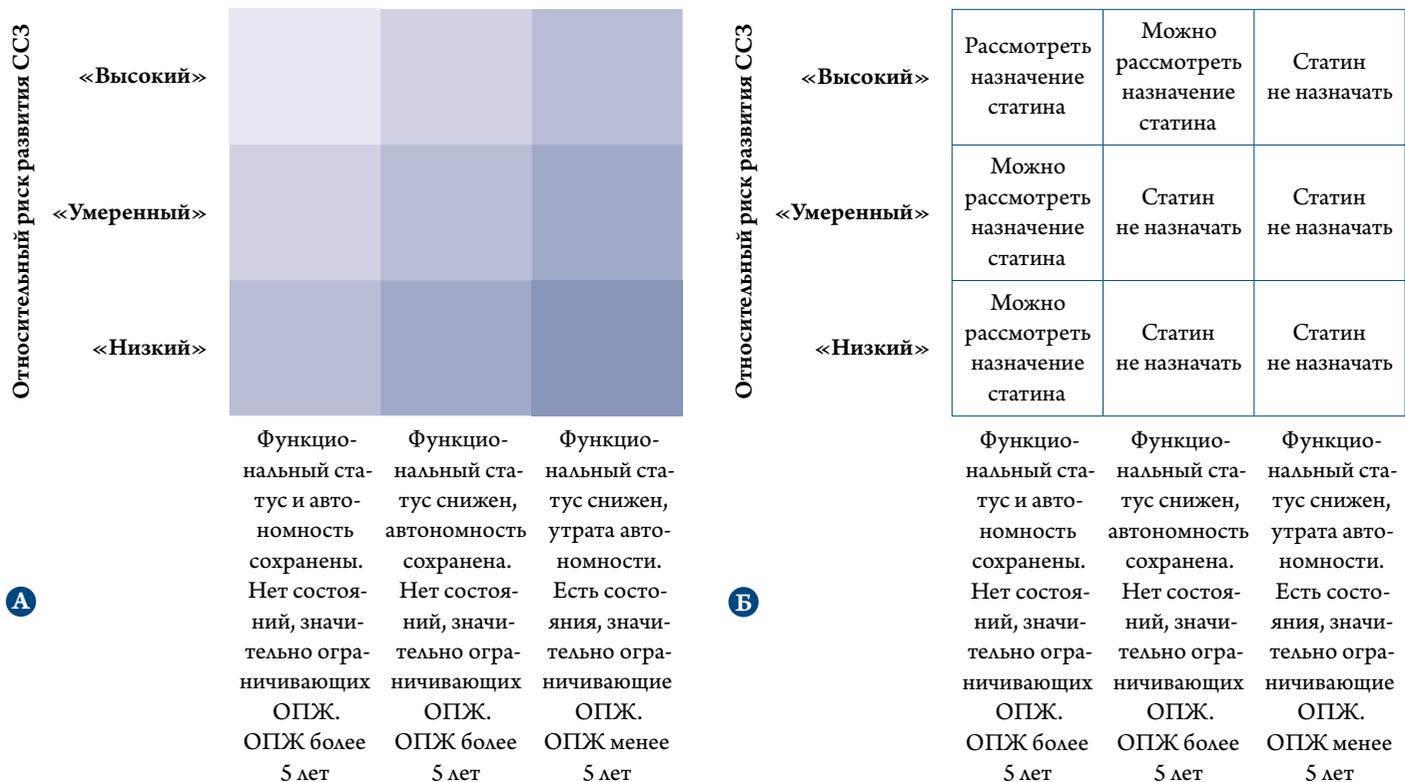
Время начала и продолжительность терапии статином, целевые уровни ХС ЛНП, когда и как прекращать прием статина у пациентов с ограниченной продолжительностью жизни – «белые пятна» доказательной медицины, определяющие необходимость дальнейших исследований с тщательным планированием дизайна и критериев отбора пациентов. Целевые уровни ХС ЛНП у пациентов старше 75 лет не определены. Исходя из соотношения пользы и риска представляется разумным использование терапии низкой или умеренной интенсивности, комбинации низких доз статина с эзетимибом для достижения и поддержания снижения уровня ХС ЛНП на 30% от исходного [56].

**Таблица 3.** Ожидаемая продолжительность жизни мужчин и женщин старше 60 лет в Российской Федерации в 2018 г. по данным Росстата [49]

Возраст, годы	Мужчины			Женщины		
	все	с ограничением мобильности*	с наличием хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности*	все	с ограничением мобильности*	с наличием хотя бы одного дефицита базовой функциональной активности*
60	16,56	15,56	11,56	22,09	21,09	17,09
61	15,98	14,98	10,98	21,28	20,28	16,28
62	15,41	14,41	10,41	20,47	19,47	15,47
63	14,85	12,85	9,85	19,67	18,67	14,67
64	14,31	13,31	9,31	18,88	17,88	13,88
65	13,78	12,78	8,78	18,10	17,10	13,10
66	13,26	12,26	8,26	17,32	16,32	12,32
67	12,77	11,77	7,77	16,57	15,57	11,56
68	12,25	11,25	7,25	15,82	14,82	10,82
69	11,75	10,75	6,75	15,09	14,09	10,09
70	11,32	10,32	6,32	14,38	13,38	9,38
71	10,82	9,82	5,82	13,66	12,66	8,66
72	10,42	9,42	5,42	12,99	11,99	7,99
73	9,94	8,94	4,94	12,28	11,28	7,28
74	9,49	8,49	4,49	11,61	10,61	6,61
75	9,05	8,05	4,05	10,95	9,95	5,95
76	8,56	7,56	3,56	10,27	9,27	5,27
77	8,22	7,22	3,22	9,69	8,69	4,69
78	7,82	6,82	2,82	9,08	8,08	4,08
79	7,45	6,45	2,45	8,50	7,50	3,50
80	7,15	6,15	2,15	7,97	6,97	2,97
81	6,81	5,81	1,81	7,43	6,43	2,43
82	6,51	5,51	1,51	6,94	5,94	1,94
83	6,22	5,22	1,22	6,48	5,48	1,48
84	5,95	4,95	0,95	6,05	5,05	1,05
85	5,67	4,67	0,67	5,62	4,62	0,62
86	5,44	4,44	0,44	5,24	4,24	0,24
87	5,25	4,25	0,25	4,90	3,90	0
88	5,04	4,04	0,04	4,56	3,56	0
89	4,84	3,84	0	4,27	3,27	0
90	4,75	3,75	0	4,01	3,01	0
91	4,70	3,70	0	3,80	2,80	0
92	4,67	3,67	0	3,62	2,62	0
93	4,59	3,59	0	3,46	2,46	0
94	4,42	3,42	0	3,27	2,27	0
95	4,22	3,22	0	3,14	2,14	0
96	3,91	2,91	0	2,98	1,98	0
97	3,48	2,48	0	2,82	1,82	0
98	2,88	1,88	0	2,53	1,53	0
99	2,21	1,21	0	2,17	1,17	0
100	1,48	0,48	0	1,84	0,84	0

\* – расчет с учетом снижения ожидаемой продолжительности жизни, связанного с ограничением мобильности или наличием дефицитов базовой функциональной активности [50].

Рисунок 2. Гипотетическая модель шкалы для оценки риска развития ССЗ и «гериатрического» риска (А) и рекомендации по назначению липидснижающей терапии (Б)



ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

Таким образом, очевидно, что современные шкалы, учитывающие только ФР развития ССЗ (среди которых возраст может стать единственным фактором, определяющим назначение липидснижающей терапии с целью первичной профилактики), обладают существенными ограничениями. Необходим ориентированный на пациента холистический подход, при котором алгоритм принятия решения включает оценку гериатрического статуса (физическое и когнитивное функционирование, функциональный статус, полиморбидность и полипрагмазию), переносимости терапии статинами, предпочтений и целей пациентов (рис. 3).

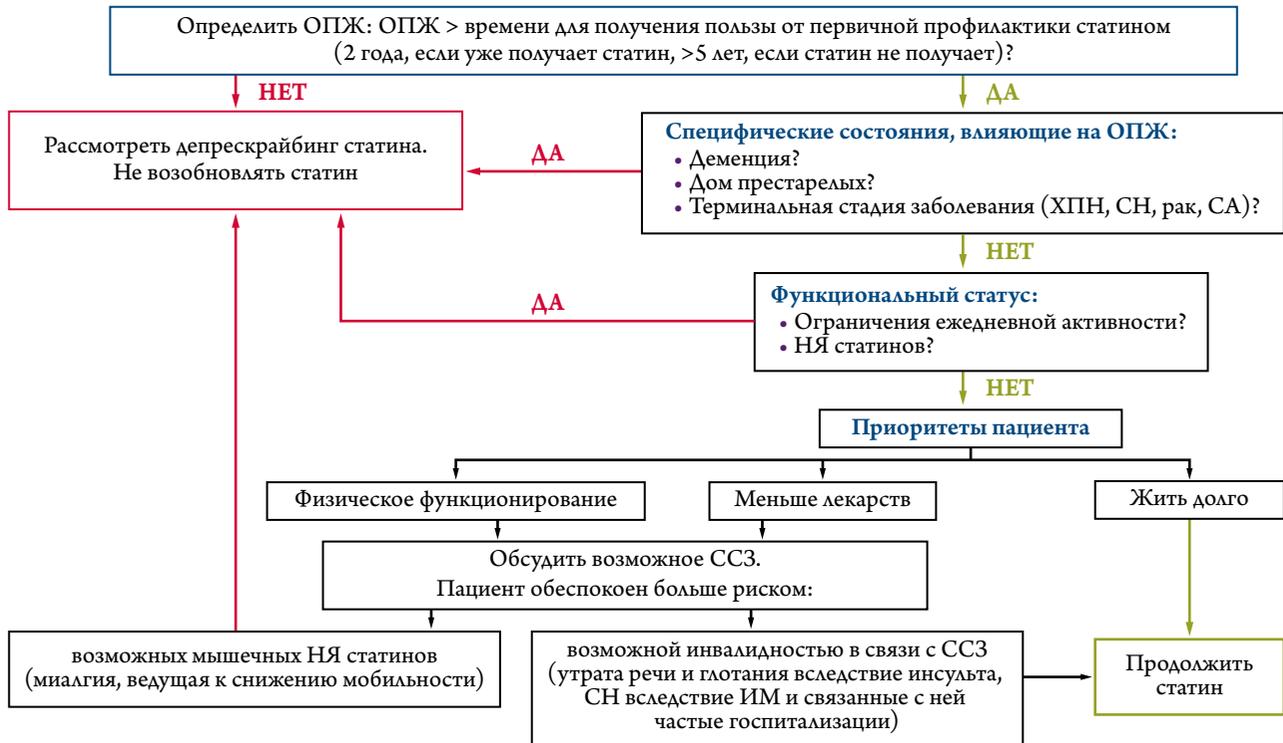
### Перспективы и критические вопросы клинических исследований липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов старших возрастных групп

Возможность проведения РКИ достаточной статистической мощности будет зависеть от того, какие пациенты будут в них отбираться (никогда не получавшие или уже получающие статин, или те, и другие), будет ли РКИ плацебо-контролируемым. Для прояснения эффективности и безопасности липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов в возрасте 75 лет и старше (особенно 80) с множественными хроническими заболеваниями необходимо проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Для планирования по-

добных исследований необходимо прежде всего ответить на следующие вопросы:

- Должно ли исследование быть «традиционным» РКИ по оценке эффективности вмешательства или прагматичным РКИ, «встроенным» в систему здравоохранения и реальную клиническую практику?
- Каков оптимальный состав комбинированной первичной конечной точки? Конечные точки должны отражать как глобальное состояние здоровья, например, отсутствие деменции и сохранение независимости от посторонней помощи, так и сердечно-сосудистые исходы (например, смертельные и несмертельные атеросклеротические ССЗ). Привлекательно проведение исследования в условиях клинической практики для обеспечения репрезентативности выборки по отношению к популяции пациентов старшего возраста в целом.
- Каковы критерии включения и исключения пациентов со специфическими сопутствующими заболеваниями ФР развития ССО, старческой астенией, функциональными и когнитивными нарушениями. Дизайн исследования должен предусматривать оценку специфических исходов и переменных, важных для пациентов старшего возраста, использование валидированных методов оценки когнитивных функций, физического функционирования, старческой астении, мышечных нежелательных явлений, качества жизни, связанного со здоровьем.

Рисунок 3. Алгоритм принятия решения о назначении/продолжении терапии статином у пациентов старшего возраста



ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни; СН – сердечная недостаточность; ХПН – хроническая почечная недостаточность; СА – старческая астения; НЯ – нежелательные явления; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.

- Какова оптимальная нижняя граница возраста ( $\geq 70$  лет,  $\geq 75$  лет,  $\geq 80$  лет) для заполнения «белых пятен»? Стратегия набора пациентов должна обеспечивать адекватное включение пациентов старше 80 и даже 90 лет.
- Каковы принципы выбора статина и дозы? При выборе статина и дозы должны учитываться «мощность» липидснижающего действия, потенциал межлекарственных взаимодействий, специфические характеристики (связывание с белками плазмы, метаболизм и выведение), а также безопасность.
- Какова длительность исследования? Существующие данные предполагают, что длительность наблюдения в исследовании должна быть более 4 лет, что значительно затруднит набор очень старых пациентов (85 лет и старше).

Исследование STAREE было начато в 2015 г. [57]. У пациентов в возрасте 70 лет и старше сравнивается эффективность аторвастатина 40 мг (стартовая доза 20 мг с последующей титрацией) с плацебо в отношении двух первичных комбинированных конечных точек:

- 1) время от момента рандомизации до смерти или развития деменции либо клинически значимой инвалидизации;
- 2) смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые события.

Вторичные конечные точки включают отдельные компоненты первичных конечных точек, а также новые случаи

СД, рака, когнитивное снижение или развитие деменции, развитие старческой астении или инвалидизации, потребность в помещении в дом престарелых для постоянного пребывания, качество жизни. Пациенты, которых включают в исследование, должны быть независимыми от посторонней помощи и не иметь известных ССЗ, СД, деменции или оценок по модифицированной шкале краткой оценки психического статуса менее 78 баллов, а также уровня ОХС сыворотки более 290 мг/дл, скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, хронического заболевания печени, клинически значимых интеркуррентных заболеваний, способных привести к смерти в течение 5 лет, анамнеза длительного использования некоторых ингибиторов цитохрома P4503A4. Кроме того, не включают пациентов, не желающих прекращать терапию статином или другими липидснижающими препаратами.

Несмотря на то что исследование STAREE по своему замыслу и дизайну действительно даст ответы на ряд вопросов, касающихся эффективности и безопасности статинов для первичной профилактики у пациентов старшего возраста, необходимо подчеркнуть несколько важных моментов. Во-первых, порог возраста для включения 70 лет может привести к тому, что многие пациенты (возможно, 50% участников исследования) окажутся в диапазоне от 70 до 75 лет, что приведет к прямому «перекресту» с данными JUPITER и HOPE-3 и значительно ограничит возможность

получения столь необходимых данных для пациентов в возрасте 80 лет и старше [58]. Во-вторых, отказ от включения пациентов с частыми сочетанными состояниями (СД, хроническая болезнь почек) может снизить число ССО и возможность экстраполяции полученных результатов на пациентов пожилого возраста с такими заболеваниями, количество которых увеличивается. В-третьих, включение в первичную конечную точку развития деменции (даже легкой) может препятствовать возможности оценки влияния статинов на инвалидизацию, функциональный статус и качество жизни у пациентов с установленной деменцией.

Неясные вопросы безопасности статинов в старших возрастных группах, обсужденные выше, открывают возможность исследования альтернативной липидснижающей терапии, в частности, эзетимиба. В недавно завершившееся японское рандомизированное открытое исследование со слепым анализом конечных точек EWTOPIA 75 включались пациенты в возрасте 75 лет и старше без анамнеза ИБС с повышенным уровнем ХС ЛНП ( $\geq 140$  мг/дл) и рандомизированно распределялись для назначения эзетимиба 10 мг/сут или лечения согласно соответствующим рекомендациям японских обществ [59]. Помимо повышенного уровня ХС ЛНП пациенты должны были иметь хотя бы одно из следующих состояний: СД, артериальную гипертензию (АГ), низкий уровень ХС ЛВП, гипертриглицеридемию, курение на момент включения, анамнез клинически проявляющегося и подтвержденного визуализирующими методами исследования инсульта, заболевание периферических артерий. Не включали пациентов с анамнезом ИМ, коронарной реваскуляризации, стенокардией, требующей медикаментозного лечения, перенесших инсульт менее 6 мес назад, с фибрилляцией предсердий, деменцией.

Первичная комбинированная конечная точка включала внезапную смерть, ИМ, коронарную реваскуляризацию или инсульт. Главные вторичные конечные точки были представлены компонентами первичной, а также общей смертностью, цереброваскулярной, нецереброваскулярной, сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, смертностью от рака, каротидной реваскуляризацией, госпитализацией по любой причине, фибрилляцией предсердий, переломом шейки бедренной кости, началом деменции, потребностью направления в гериатрические учреждения. Анализ был проведен для 1716 пациентов в группе эзетимиба и 1695 в группе «обычного» ведения, включенных в 363 исследовательских центрах по всей Японии. Не удалось достичь включения запланированного числа 6000 пациентов, несмотря на большую длительность периода набора (с 2009 по 2014 г.) и большое количество центров по всей стране. Этот факт лишний раз подчеркивает сложность проведения исследования в данной возрастной группе. Медиана наблюдения составила 4,1 года, средний возраст –  $80,6 \pm 4,7$  года, 19% пациентов были

в возрасте 85 лет и старше. Около 89% пациентов имели анамнез АГ, 25% пациентов страдали СД, анамнез ишемического инсульта был отмечен у 7%, заболевания периферических артерий – у 3%. Исходный уровень ХС ЛНП составил 161 мг/дл, в конце исследования – 120 мг/дл в группе эзетимиба и 131,4 мг/дл в группе контроля. Достаточно выраженное снижение уровня ХС ЛНП в группе контроля исследователи объяснили тремя факторами: улучшением профиля ФР как следствием консультирования по питанию, возможным естественным снижением концентрации ХС ЛНП после 75 лет и тем, что минимальное количество пациентов получали статин.

Терапия эзетимибом снизила риск первичной конечной точки на 34% (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,50 до 0,86;  $p=0,002$ ). Среди вторичных конечных точек отмечено достоверное снижение частоты развития ССО на 40% (ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,37 до 0,98;  $p=0,039$ ), коронарной реваскуляризации на 62% (ОР 0,38 при 95% ДИ от 0,18 до 0,79;  $p=0,007$ ), но не было выявлено достоверных различий по снижению риска развития инсульта и общей смертности. По сравнению с группой контроля в группе пациентов, получавших эзетимиб, отмечена тенденция к меньшему числу смертей от цереброваскулярных заболеваний и ССЗ и большему – от нецеребро- и несердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных опухолей. Анализ в заранее определенных подгруппах выявил гомогенность эффекта лечения во всех подгруппах, в том числе у пациентов моложе и старше 85 лет, у мужчин и женщин, с СД и без него, с заболеваниями периферических артерий и без таковых, со скоростью клубочковой фильтрации выше и ниже  $60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>. Не было выявлено различий по количеству и профилю нежелательных явлений. Таким образом, исследование EWTOPIA 75 предоставило важную информацию по потенциалу нестатиновой терапии у пациентов старше 75 лет.

### **Рекомендации по использованию липидснижающей терапии с целью первичной профилактики у пациентов в возрасте 75 лет и старше**

- Взаимосвязь между повышением уровня ОХС и ХС ЛНП и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, общей смертностью у пациентов старческого возраста ослабевает вплоть до изменения направления. Снижение уровня ХС ЛНП у пациентов 75 лет и старше не приводит к снижению общей, сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертности, а также к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости (за исключением снижения риска развития ИМ). Пациенты 75 лет и старше мало представлены в РКИ по первичной профилактике, что не дает возможности сделать однозначное заключение об эффективности и безопас-

ности липидснижающей терапии у пациентов этой категории. Следует помнить о повышении риска нежелательных явлений лекарственной терапии (в целом и статинов в частности) у пациентов старших возрастных групп ввиду возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики, полипрагмазии, полиморбидности, старческой астении, саркопении, когнитивного снижения и других гериатрических синдромов.

- До сих пор ни одно из завершившихся РКИ не обладало достаточной статистической мощностью для демонстрации отчетливой эффективности липидснижающей терапии для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Данные отдельных РКИ, включавших пациентов этой возрастной категории, и их мета-анализы указывают на то, что пациенты этой возрастной группы не получают той пользы от липидснижающей терапии, которая наблюдается у более молодых пациентов.
- Завершившиеся РКИ не оценивали влияние липидснижающей терапии на развитие и течение ключевых гериатрических синдромов (старческой астении, саркопении, когнитивных нарушений), физическое функционирование, функциональный статус и автономность. Старческая астения, высокая несердечно-сосудистая коморбидность, когнитивные расстройства, ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет являлись критериями исключения при наборе пациентов.
- Имеющиеся данные не дают возможности сделать однозначное заключение о пользе или вреде статинов для когнитивных функций у пациентов 75 лет и старше как с нормальным когнитивным статусом, так и с разной тяжестью когнитивных расстройств.
- Возрастные изменения скелетной мускулатуры, когнитивное снижение, старческая астения, коморбидность, полипрагмазия, потенциальные изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, снижение функции почек могут неблагоприятно влиять на отношение пользы и вреда статинов у пациентов старшего возраста.
- Целью назначения липидснижающей терапии у пациентов 75 лет и старше является снижение риска развития

ИМ. Обоснование: сохранение ассоциации повышения уровня ХС ЛНП с риском развития ИМ, снижение риска развития ИМ при назначении липидснижающей терапии, продемонстрированное в РКИ.

- Решение о назначении/продолжении липидснижающей терапии у пациентов 75 лет и старше должно приниматься совместно с врачом-гериатром и базироваться на комплексной оценке ожидаемой продолжительности жизни (см. табл. 3), риска развития ССО и гериатрического статуса пациента, отражающего физическое и когнитивное функционирование, степень утраты автономности, мультиморбидность, полипрагмазию, предпочтения и цели пациента (см. рис.3, клинические рекомендации «Старческая астения»). Липидснижающая терапия с целью первичной профилактики может быть рассмотрена у пациентов с сохраненным физическим, когнитивным и функциональным статусом, низким риском лекарственных взаимодействий.
- С пожилым пациентом, являющимся кандидатом для назначения липидснижающей терапии с целью первичной профилактики, следует провести обсуждение рисков и пользы терапии для того, чтобы пациент мог принять более информированное решение (см. рис. 3).
- Ввиду вероятности трудно распознаваемой непереносимости статинов следует рассмотреть использование статинотерапии низкой и умеренной интенсивности, а также комбинации низких доз статина с эзетимибом для снижения уровня ХС ЛНП на 30% от исходного.
- При продолжении/начале липидснижающей терапии необходимо тщательное мониторингирование безопасности лечения в контексте сохранения функционального статуса и качества жизни пожилого пациента. Следует помнить, что развитие старческой астении, саркопении, когнитивного снижения и других гериатрических синдромов может спровоцировать возникновение нежелательных явлений ранее хорошо переносимой терапии.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 01.02.20

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. World report on ageing and health 2015. [Internet] Available at: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
2. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2019;393(10170):407–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(24):e285–350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
5. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*. 1987;257(16):2176–80. DOI: 10.1001/jama.257.16.2176
6. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Archives of Internal Medicine*. 1993;153(9):1065–73. PMID: 8481074

7. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010401. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010401
8. Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Nakamichi I, Akifusa S et al. Serum total cholesterol concentration and 10-year mortality in an 85-year-old population. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:293–300. DOI: 10.2147/CIA.S53754
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9346):1623–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X
10. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H et al. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177(7):955–65. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1442
11. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
12. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. 2009;41(2):67–76. DOI: 10.1080/03602530902722679
13. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly: ADRs in the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;80(4):796–807. DOI: 10.1111/bcp.12596
14. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL et al. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(16):e894–918. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000483
15. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
16. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
17. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2016;7(1):28–36. DOI: 10.1002/jcsm.12048
18. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, Rizzoli R, Schögl M, Staehelin HB et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporosis International*. 2015;26(12):2793–802. DOI: 10.1007/s00198-015-3194-y
19. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2018;73(9):1199–204. DOI: 10.1093/gerona/glx245
20. Chang K-V, Hsu T-H, Wu W-T, Huang K-C, Han D-S. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(12):1164.e7-1164.e15. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.09.013
21. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S et al. Sarcopenia With Limited Mobility: An International Consensus. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(6):403–9. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.04.014
22. dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, Santos DA, Sardinha LB. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(2):245–50. DOI: 10.1002/jcsm.12160
23. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F et al. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study: Certified need of care in LTCI system. *Geriatrics & Gerontology International*. 2014;14(3):695–701. DOI: 10.1111/ggi.12155
24. Steffl M, Bohannon RW, Sontakova L, Tufano JJ, Shiells K, Holmerova I. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:835–45. DOI: 10.2147/CIA.S132940
25. Bahat G, İlhan B. Sarcopenia and the cardiometabolic syndrome: A narrative review. *European Geriatric Medicine*. 2016;7(3):220–3. DOI: 10.1016/j.eurger.2015.12.012
26. Bone AE, Heppel N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease: Lessons from gerontology. *Chronic Respiratory Disease*. 2017;14(1):85–99. DOI: 10.1177/1479972316679664
27. Beaudart C, Biver E, Reginster J-Y, Rizzoli R, Rolland Y, Bautmans I et al. Validation of the SarQoL<sup>®</sup>, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(2):238–44. DOI: 10.1002/jcsm.12149
28. Cawthon PM, Lui L-Y, Taylor BC, McCulloch CE, Cauley JA, Lapidus J et al. Clinical Definitions of Sarcopenia and Risk of Hospitalization in Community-Dwelling Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2017;72(10):1383–9. DOI: 10.1093/gerona/glw327
29. Antunes AC, Araújo DA, Veríssimo MT, Amaral TF. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutrition & Dietetics*. 2017;74(1):46–50. DOI: 10.1111/1747-0080.12287
30. Steffl M, Sima J, Shiells K, Holmerova I. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:2003–7. DOI: 10.2147/CIA.S150826
31. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KRC, Kaufman J-M, Lapauw B et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age and Ageing*. 2016;45(5):603–8. DOI: 10.1093/ageing/afw071
32. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(10):1290–301. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.752
33. van der Ploeg MA, Poortvliet RKE, van Blijswijk SCE, den Elzen WPJ, van Peet PG, de Ruijter W et al. Statin Use and Self-Reported Hindering Muscle Complaints in Older Persons: A Population Based Study. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0166857. DOI: 10.1371/journal.pone.0166857
34. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101
35. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;1:CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.pub3
36. Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, Hubbard R, Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;67(1):99–109. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03308.x
37. Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, Levey AI. Statins and Cognitive Decline in Older Adults with Normal Cognition or Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(9):1449–55. DOI: 10.1111/jgs.12414
38. Wingo TS, Cutler DJ, Wingo AP, Le N-A, Rabinovici GD, Miller BL et al. Association of Early-Onset Alzheimer Disease With Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Rare Genetic Coding Variants of APOB. *JAMA Neurology*. 2019;76(7):809–17. DOI: 10.1001/jama-neurol.2019.0648
39. Center for Drug Evaluation and Research. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. FDA. 2019; [Av. at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>]

40. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M et al. Do Statins Impair Cognition? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of General Internal Medicine*. 2015;30(3):348–58. DOI: 10.1007/s11606-014-3115-3
41. Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, Kochan NA, Slavin MJ, Wen W et al. Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(21):2554–68. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.09.041
42. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316(19):1997–2007. DOI: 10.1001/jama.2016.15450
43. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25):2889–934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
44. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(11):1263–82. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.07.510
45. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(10):1093–103. DOI: 10.1177/2047487315588390
46. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475–82. DOI: 10.1136/bmj.39609.449676.25
47. Mortensen MB, Nordestgaard B. Comparison of Five Major Guidelines for Statin Use in Primary Prevention. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(1):67–8. DOI: 10.7326/L18-0182
48. Russian Association of gerontologists and geriatricians. Senile asthenia. Clinical Guidelines KR613. Av. at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/942>. 2018. [Russian: Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Старческая астения. Клинические рекомендации КР613. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/942>. 2018]
49. Federal state statistics service. Life expectancy in Russian Federation. Av. at: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/#i-6>. 2019. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность жизни в Российской Федерации. Доступно на: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/#i-6>. 2019]
50. Keeler E, Guralnik JM, Tian H, Wallace RB, Reuben DB. The Impact of Functional Status on Life Expectancy in Older Persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(7):727–33. DOI: 10.1093/gerona/gdq029
51. UCSF. ePrognosis. Calculators. [Internet] Available at: <https://eprognosis.ucsf.edu/>
52. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. Index to Predict 5-Year Mortality of Community-Dwelling Adults Aged 65 and Older Using Data from the National Health Interview Survey. *Journal of General Internal Medicine*. 2009;24(10):1115–22. DOI: 10.1007/s11606-009-1073-y
53. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. External Validation of an Index to Predict Up to 9-Year Mortality of Community-Dwelling Adults Aged 65 and Older. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(8):1444–51. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03523.x
54. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and Validation of a Prognostic Index for 4-Year Mortality in Older Adults. *JAMA*. 2006;295(7):801. DOI: 10.1001/jama.295.7.801
55. Cruz M, Covinsky K, Widera EW, Stijacic-Cenzer I, Lee SJ. Predicting 10-Year Mortality for Older Adults. *JAMA*. 2013;309(9):874–6. DOI: 10.1001/jama.2013.1184
56. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Siskand G et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Journal of Clinical Lipidology*. 2015;9(6 Suppl):S1-S122.e1. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.09.002
57. A Clinical Trial of STatin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). NCT02099123. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>
58. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary Prevention With Statin Therapy in the Elderly: New Meta-Analyses from the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. *Circulation*. 2017;135(20):1979–81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028271
59. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2019;140(12):992–1003. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415